

L'ICTÈRE NUCLÉAIRE DU NOUVEAU-NÉ

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 14 Septembre 1939

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Marcel DOLLET

Externe des Hôpitaux de Lyon

Diplômé d'Hygiène et de Microbiologie

*Diplômé d'Aptitude à l'Inspection Médicale
des Ecoles et au Contrôle de l'Education Physique*

Né le 17 Octobre 1914, à LYON (Rhône)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOD

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

L'ICTÈRE NUCLÉAIRE DU NOUVEAU-NÉ



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1939-1940 — N° 19

L'ICTÈRE NUCLÉAIRE DU NOUVEAU-NÉ

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 14 Septembre 1939

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Marcel DOLLET

Externe des Hôpitaux de Lyon

Diplômé d'Hygiène et de Microbiologie

*Diplômé d'Aptitude à l'Inspection Médicale
des Ecoles et au Contrôle de l'Education Physique*

Né le 17 Octobre 1914, à LYON (Rhône)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1939

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN,
PAVIOT, NICOLAS, VILLARD., NOVE-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET. **CLUZE**

PROFESSEURS

Cliniques médicales	} MM. FROMENT SAVY. PATEL. BERARD. VORON. BONNET. FAVRE. LEPINE (J.). MOURIQUAND COTTE. REBATTU. CIBERT. FAVERNIER. COURMONT. J. CHALIER PONTIUS. FLORENCE MOREL. MANCEAU. GUIART. LATARJET. POLICARD. HERMANN. CORDIER. CADE. J.-F. MARTIN. SANTY. ARLOING (F.). Etienne MARTIN ROCHAIX. LEULIER. PIERY.
Cliniques chirurgicales	
Clinique obstétricale et Accouchements	
Clinique ophtalmologique	
Cliniques dermatologique et syphiligraphique	
Clinique neurologique et psychiatrique ..	
Clinique médicale infantile	
Clinique gynécologique.....	
Clinique Oto-rhino-laryngologie	
Clinique urologique.....	
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	
Clinique des maladies infectieuses	
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	
Chimie biologique et médicale	
Chimie organique et Toxicologie	
Matière médicale et Botanique	
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	
Anatomie	
Histologie	
Physiologie	
Pathologie interne	
Pathologie générale et thérapeutique	
Anatomie pathologique	
Chirurgie opératoire	
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie	
Médecine légale	
Hygiène	
Pharmacie et Pharmacologie	
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale	MM. THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie	NOEL.

AGREGES

MM. GABRIELLE DECHAUME BERNHEIM POLLOSSON CHAMRON EPARVIER	MM. GUILLEMINET MORENAS REVOL ENSELME SEDALLIAN CREYSSEL	MM. DE ROUGEMONT P. RAVAUULT PIGEAUD CROIZAT DELORE JOSSERAND	MM. MORIN BERTRAND CLAVEL LEVRAÏ
--	--	---	--



EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. VORON, président ; DECHAUME, assesseur,
EPARVIER

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA GRAND'MERE

A MES PARENTS

Nous savons tous les sacrifices qu'ils nous ont consentis. Leur vie nous sera toujours un exemple. Puisse ce travail leur témoigner de notre gratitude, de notre admiration et de notre profonde affection.

A MA TANTE

Elle nous a toujours prodigué ses soins et ses judicieux conseils. Qu'elle veuille trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre attachement.

A CEUX QUE NOUS AIMONS

Ils nous ont aidé, ne s'en doutant pas, de leur pensée qui n'a cessé d'être pour nous un continu encouragement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PEHU
Médecin honoraire des Hôpitaux
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

Il a bien voulu nous manifester toujours à Debrousse et à la Clinique Obstétricale le plus bienveillant intérêt, et en nous inspirant ce travail, nous prodiguer sans compter son aide, ses conseils et son temps.

Qu'il veuille trouver ici le trop faible témoignage de notre profonde reconnaissance et de nos respectueux sentiments.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR VORON

Professeur de Clinique Obstétricale

Membre correspondant de l'Académie de Médecine

Chevalier de la Légion d'Honneur

Il a bien voulu accepter la présidence de notre jury de thèse après nous avoir donné, grâce à son vivant et paternel enseignement, les quelques notions d'obstétrique que nous avons acquises.

Nous garderons du semestre passé dans son service le meilleur souvenir et le prions de croire à nos très respectueux sentiments.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DECHAUME

Médecin des Hôpitaux de Lyon

Chevalier de la Légion d'Honneur

Sa rayonnante activité nous a encouragé sans cesse pendant le temps que nous avons passé à la Clinique Neuro-Psychiatrique.

Nous le remercions de la lumière qu'il a projetée sur l'anatomie pathologique de ce travail et l'assurons de notre reconnaissance et de notre respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ EPARVIER

Accoucheur des Hôpitaux de Lyon

Chevalier de la Légion d'Honneur

Nous avons eu le très grand plaisir de le voir accepter spontanément, en des circonstances si particulières, de faire partie de notre jury de thèse. Nous sommes heureux de lui exprimer ici notre très vive gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BOURRAT

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ

MONSIEUR LE PROFESSEUR PATEL
MONSIEUR LE DOCTEUR ROCHET
MONSIEUR LE PROFESSEUR PAVIOT
MONSIEUR LE DOCTEUR DUMAS
MONSIEUR LE PROFESSEUR SAVY
MONSIEUR LE PROFESSEUR BERARD

Externat

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERARD
MONSIEUR LE PROFESSEUR G. NOVE-JOSSERAND
MONSIEUR LE PROFESSEUR TAVERNIER
MONSIEUR LE DOCTEUR L. NOVE-JOSSERAND
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEPINE
MONSIEUR LE PROFESSEUR VORON
MONSIEUR LE DOCTEUR GOYET

A MES CAMARADES DE L'EXTERNAT

L'ICTÈRE NUCLÉAIRE DU NOUVEAU-NÉ

CHAPITRE PREMIER

DEFINITION - HISTORIQUE

On désigne sous le nom d'ictère nucléaire (en langue allemande Kernicterus) une entité caractérisée, anatomiquement par des altérations des noyaux gris du cerveau, cliniquement, par des manifestations nerveuses survenant au cours d'un ictère grave et consistant surtout dans un syndrome d'hypertonie extra-pyramidale.

La première constatation d'ictère nucléaire a été faite par Orth en 1875 à l'occasion de ses recherches sur les cristaux de bilirubine chez le nouveau-né. Il relate une autopsie d'un enfant né à terme de parents en bonne santé et mort, au deuxième jour, ictérique. L'auteur met en évidence une coloration jaune particulièrement accentuée des méninges et du cerveau et en particulier des noyaux centraux. Au microscope, il note la présence de nombreux cristaux de bilirubine et l'imprégnation diffuse de la névroglie, surtout des cellules ganglionnaires; il constate aussi de petits foyers de dégénérescence graisseuse dans le corps strié. Pour Orth, le colorant biliaire n'a agi

que secondairement à l'imprégnation des cellules ganglionnaires par d'autres toxines. Mais Orth s'est borné à une constatation purement objective et n'a pas poussé plus avant ses recherches.

C'est aux travaux de Schmorl (1904) et de Beneke (1907) que le concept de l'ictère nucléaire doit être rattaché. Le premier en fait une description détaillée et crée le terme de Kernicterus. Sur 120 cas d'ictère du nouveau-né, il trouve 6 fois l'ictère nucléaire. Il s'agissait d'enfants dont 2 prématurés, morts entre le quatrième et le sixième jour après avoir présenté de l'ictère et des signes de pneumonie, d'entérite, etc.; à l'autopsie existait une coloration ictérique intense du noyau lenticulaire, des corps de Luys, de la corne d'Ammon, du noyau denticulé, de l'olive et dans un cas, des cornes postérieures de la moelle. L'examen histologique montra une coloration jaune des cellules ganglionnaires qui étaient en même temps plus ou moins nécrosées et de nombreux cristaux de bilirubine dans les vaisseaux. Pour Schmorl, la cause de ces lésions nerveuses reste inconnue. Cependant, il fait remarquer que les pigments biliaires semblent modifiés : en particulier ils ne s'oxydent pas par l'action du formol et du sublimé, contrairement à ce qui existe dans l'ictère simple.

En 1907, Beneke relate un nouveau cas d'ictère nucléaire : il s'agit de jumeaux nés 6 semaines avant terme et morts au deuxième et au troisième jour. Douze heures après la naissance, ils avaient présenté de l'ictère, des contractures des extrémités, puis

12 heures encore après, des convulsions, sans troubles de la déglutition.

Les parents sont en bonne santé. Ils ont eu 9 ans auparavant deux jumeaux qui sont sains, puis un garçon qui est mort quelques jours après la naissance, en présentant un ictère et des signes nerveux; enfin deux autres grossesses se terminèrent par la mort du fœtus *in utero*, sans cause appréciable. L'autopsie d'un seul fut faite et montra des ecchymoses punctiformes de la face, des nécroses fines sur la muqueuse gastrique, un gros foie et une grosse rate. La pie-mère était distendue par un œdème ictérique; pas d'hémorragie; les noyaux centraux sont colorés en jaune, surtout les cornes d'Ammon et les corps de Luys. Microscopiquement dans tout le système nerveux central existaient des cristaux d'hématoïdine et, dans les noyaux centraux fortement colorés en jaune, comme dans la description de Schmorl, les cellules ganglionnaires étaient colorées plus ou moins intensément, de façon diffuse et fortement nécrotiques. Les vaisseaux étaient normaux. Dans l'interprétation du « Kernicterus » Beneke dit ceci : « il y a une maladie caractéristique du nouveau-né, qu'il ne faut pas méconnaître, car même dans les cas les plus graves d'ictère chez des enfants plus âgés, notamment dans l'ictère par atresie congénitale du cholédoque, on n'a pas encore rencontré de telles localisations. L'explication doit être cherchée soit dans une disposition locale particulière des régions nucléaires chez certains nouveau-nés, disposition qui facilite l'absorption du pigment biliaire,

soit dans la présence d'une toxine, produite par un métabolisme particulier pendant les premiers jours. Il fait remarquer ensuite que, contrairement aux cas de Orth et de Schmorl où rien de particulier n'était à signaler dans les antécédents, il s'agit ici d'un de « ces cas rares où l'enfant, provenant de parents apparemment sains, meurt régulièrement d'un ictère grave, de sorte qu'il faut penser à une disposition familiale ». Quant à la période d'imprégnation biliaire, il ne semble pas, pour Beneke, qu'il s'agisse de phénomènes post-mortem, mais plutôt de phénomènes de la période prénatale et, comme le pensait Orth, consécutivement à la nécrose qui, elle-même, pourrait être due à une ischémie réflexe du système nerveux. Le rôle des pigments biliaires dans la nécrose des cellules ganglionnaires (cause des phénomènes nerveux) n'est pas à retenir et il pense plutôt à l'action sur l'encéphale des acides biliaires ou de l'acide urique ou d'autres poisons endogènes, en rapport avec une activité hépatique augmentée pendant les premiers jours. Par la suite, en 1912 et en 1913, Beneke rapporte deux cas d'ictère nucléaire avec dégénérescence musculaire de Zenker.

*
* *

Pendant la même période, plusieurs auteurs ont rapporté quelques cas d'ictère nucléaire : Pfannensiel (1908) insiste sur le caractère familial, l'ictère nucléaire n'étant qu'une particularité de l'ictère grave familial. Il rapporte l'histoire d'un couple intéressant à ce point de vue : la mère jeune et en bonne

santé eut 4 enfants, le premier enfant après une jaunisse légère pendant les premiers jours se développa normalement, le deuxième présenta un ictère intense précoce, accompagné de contracture musculaire généralisée et mourut le quatrième jour, le troisième normal à la naissance devint jaune le deuxième jour, l'ictère s'accrut et l'enfant mourut le sixième jour; l'autopsie montra l'existence d'un ictère nucléaire. Enfin, le quatrième enfant fut ictérique dès le premier jour. Au quatrième jour la jaunisse était intense, l'enfant était dans le collapsus et présentait une omphalorragie puis la jaunisse décolora mais la mort survint le vingt-deuxième jour. A l'autopsie, on ne trouva pas de Kernicterus, mais une petite « tumeur » de l'hémisphère cérébral droit.

Knœpfelmacher (1910) attire l'attention sur le facteur infectieux que l'on peut constater dans certains cas.

Une étude détaillée est faite par Esch (1908) à propos d'un cas : quatrième enfant d'un couple dont les trois autres enfants étaient nés prématurément. Cet enfant présenta au quatrième jour une jaunisse qui s'accrut rapidement. Il vomissait et était somnolent; puis apparurent des convulsions et une respiration irrégulière. Il mourut le cinquième jour. Les examens anatomiques montrèrent une coloration ictérique des cellules ganglionnaires des noyaux centraux; quelques cellules étaient altérées et nécrosées. Il constata en outre une dégénérescence musculaire de Zenker et de légères érosions de la muqueuse gastrique.

Ultérieurement, il faut citer les études de Risel (1912), de Pfältzer (1915), de Hart (1917), de Thorling (1922), de Fuchs (1933) qui discutent longuement le rôle du facteur infectieux. Mais on peut à cet égard faire les plus grandes réserves. A l'heure actuelle, on admet que, en général, il s'agit d'ictère nucléaire survenant dans l'ictère grave familial (type Pfannenstiel).

Un cas particulier et très intéressant est rapporté par Ylppö (1918) : il s'agit d'un enfant prématuré de 3 semaines chez qui l'ictère apparut 1 h. 1/2 après l'accouchement, puis survinrent des convulsions, le collapsus et la mort 36 heures après la naissance. A l'autopsie, on trouve une atrésie du canal cystique et des conduits biliaires, l'ictère nucléaire et une érythroblastose. L'auteur pense que l'ictère nucléaire est une particularité de l'ictère grave familial qui, lui-même, est une aggravation de l'ictère grave du nouveau-né par hypertrophie du foie. Dans cette observation, il semble qu'il faille surtout tenir compte de l'érythroblastose et d'une histoire familiale caractéristique (cinq enfants morts d'ictère grave), les malformations des voies biliaires passent tout à fait au second plan et n'intervenant pas comme cause de l'ictère nucléaire.

Trois familles frappées d'ictère grave et d'ictère nucléaire sont étudiées par Hilgenberg (1925); l'histoire de la troisième famille est particulièrement intéressante : une femme eut, d'un premier mariage, trois enfants normaux et d'un second mariage cinq enfants qui moururent peu de temps après la nais-

sance, d'ictère grave. L'autopsie du dernier montra une coloration jaune du thalamus optique et des noyaux du plancher du quatrième ventricule.

L'importance du caractère familial et de l'érythroblastose retiennent l'attention de V. Gierke (1920-1921) et, plus tard, de Peters (1934), qui font de l'ictère nucléaire une affection du même groupe que l'hydropisie congénitale. A l'appui de cette théorie ils rapportent deux histoires familiales.

L'observation de Huwer (1928) concerne deux jumeaux qui devinrent ictériques trois heures après la naissance et moururent tous deux au bout de 42 heures. L'autopsie montra un ictère nucléaire et l'examen anatomo-pathologique, la dégénérescence, la nécrose et un commencement de neuronophagie des cellules ganglionnaires ainsi qu'une prolifération de la névroglie ictérique dans les mêmes régions. Aux yeux de Huwer, l'ictère nucléaire est une affection d'origine intra-utérine et à prédisposition héréditaire; il attribue les lésions à un pigment hématogène toxique dû à des altérations du système hématopoiétique. Dans sa thèse, Mme Blum-Zilberman (1935) présente 4 cas dont deux d'origine infectieuse et un d'origine syphilitique.

*
* *

L'ictère nucléaire fut également beaucoup étudié par les auteurs de langue anglaise comme Pittfield (1912), Guthrie (1913-1914), Spiller (1915), Greenwald et Messer (1927), Hampson (1929), Smallwood (1933), Hawksley et Lightwood (1934), Zimmermann

et Yannet (1933-1935), Biemond et V. Creveld (1937), Verhaert (1938), Field et Lightwood (1938).

Ces auteurs mentionnent un côté spécial du sujet, à savoir la persistance des manifestations nerveuses sous une forme chronique, loin de la période post-natale. Cliniquement ces manifestations consistent dans un syndrome d'arriération psychique et des signes extrapyramidaux.

Ce sont des cas de ce genre que rapportent également des auteurs de langue allemande : Paul (1924), Hoffmann et Haussmann (1926), Burghard et Scheussing (1932).

Enfin, depuis 1924, des travaux remarquables ont été consacrés à cette question par Mme de Lange d'Amsterdam qui a rapporté de nombreux cas et a étudié l'ictère nucléaire sous ses différents aspects.

Mme von Westrienen (1936) a présenté également un essai thérapeutique par l'atropine. Varela Fuentes (de Montévidéo) en mai 1939 a rappelé les grandes lignes de l'ictère nucléaire à propos d'une étude sur le syndrome « ictère » chez le nouveau-né.

*
* *

Les études de MM. Péhu, Trillat, Noël, Brochier et de leurs élèves, concernant l'ictère grave familial du nouveau-né et les érythroblastoses de la « période périnatale », s'échelonnent sur un certain nombre d'années. On y trouvera, chemin faisant, des renseignements détaillés sur le Kernicterus. Mais le présent travail constitue une étude d'ensemble sur l'ictère nucléaire.

CHAPITRE II

ETIOLOGIE

Deux ordres de causes peuvent produire l'ictère nucléaire : l'ictère grave familial et l'infection.

Incontestablement, le facteur ictère grave familial joue le rôle le plus important dans l'étiologie du Kernicterus. Souvent, en effet, les observations mettent en évidence dans l'anamnèse, au sein d'un couple, l'existence d'autres cas d'ictère grave du nouveau-né ou d'affections faisant partie du groupe des érythroblastoses « périnatales ». De nombreux travaux, notamment ceux de V. Gierke, Eichelborn, Lehndorff, Mme de Lange, M. Péhu ont démontré qu'il faut ranger dans ce groupe l'anasarque fœto-placentaire (maladie de Schridde), l'ictère grave familial du nouveau-né (maladie de Pfannenstiel) et l'anémie grave du nouveau-né (maladie d'Ecklin).

Dans les observations des familles où apparut l'ictère nucléaire, on retrouve souvent des cas d'ictère grave et d'anasarque fœto-placentaire survenus au cours des grossesses antérieures. Le Kernicterus semble apparaître le plus souvent au cours d'un ictère grave : il doit être considéré comme une complication. Mais l'ictère nucléaire ne doit pas être considéré

comme une manifestation obligatoire de l'ictère grave familial; bien que son existence puisse cliniquement passer inaperçue — comme l'ont bien montré des découvertes anatomiques dans des cas où les signes cliniques n'en avait pas permis le diagnostic — la proportion de Kernicterus dans la maladie de Pfan-nenstiel ne semble pas très élevée. Mais une affirmation catégorique dans ce sens est bien difficile.

Quant à la parenté de l'ictère nucléaire et de l'hydropisie congénitale, type Schridde, V. Gierke fait observer que anasarque fœto-placentaire et ictère grave sont la conséquence d'une maladie sanguine. Mais quand il s'agit de la première, la vie de l'enfant est si courte que le Kernicterus ne peut se produire ni engendrer des manifestations cliniques tandis que, dans l'ictère familial, la survie et la maturation de l'enfant sont assez longues pour permettre l'apparition de ces troubles nerveux.

L'importance du facteur infectieux est discutée. Suivant Mme de Lange, « il apparaît comme très vraisemblable que la septicémie dans laquelle peut survenir une grosse destruction sanguine, peut occasionner l'ictère nucléaire ».

Beneke, Pfältzer, Thorling, Fuchs, Zimmerman et Yannet, Biemond et V. Creveld, Mme de Lange, citent des observations qui se rapportent à cette cause. Les microbes en cause sont le colibacille, le streptocoque et le staphylocoque. La septicémie a souvent un point de départ ombilical.

*
* *

La discussion demeure ouverte quant à l'explication de l'infection et des lésions encéphaliques. « Le fait unique, disent Zimmerman et Yannet, que la jaunisse s'installe peu de temps après la naissance, indiquerait peut-être une infection survenant à la naissance ou précédant de peu celle-ci, donc dans ce dernier cas, une infection intra-utérine. Les deux sont possibles, mais il est à noter qu'il n'y a que rarement évidence d'une infection maternelle dans l'ictère grave. Est-il possible pour une infection intra-utérine d'exister sans être cliniquement démontrée chez la mère ? »

Les lésions cérébrales elles-mêmes ne trouvent pas une explication du fait du facteur infectieux et cette étude doit être rattachée au chapitre de pathogénie générale.

La syphilis a été incriminée aussi dans l'étiologie de l'ictère nucléaire. Mme Blum-Zilbermann, dans sa thèse, en rapporte une observation. Elle agirait par l'intermédiaire d'un ictère syphilitique. Il n'est pas douteux que la syphilis réalise une infection chronique pouvant agir longuement pendant la vie intra-utérine sur les organes hématopoïétiques fœtaux, mais l'extrême rareté des constatations est contre cette hypothèse et l'on peut admettre que la syphilis n'est pas une cause prédisposante à l'ictère nucléaire. Celui-ci peut-il exister dans l'ictère par rétention provoquée par une atrésie congénitale des voies biliaires ? Il n'en existe pas de cas probant.

Ylppö (1918) a décrit un ictère nucléaire chez un enfant qui présentait une oblitération du canal cystique et du canal hépatique gauche; mais cet enfant présentait également une anamnèse familiale caractéristique et une érythroblastose qui décidaient de l'étiologie véritable et cette coexistence ne constitue, dit-il, qu'« un jeu de la nature ».

La prématurité notée dans quelques cas ne semble pas non plus à retenir comme facteur étiologique.

Il nous faut enfin envisager la possibilité d'une hémorragie au niveau des ganglions basaux soit du fait du traumatisme obstétrical, soit par l'intermédiaire d'une forte cholémie. Les données cliniques et les constatations anatomo-pathologiques vont à l'encontre de cette hypothèse, mais de tels faits doivent être envisagés au point de vue du diagnostic différentiel.

On peut donc, avec Mme de Lange, considérer l'ictère nucléaire comme une manifestation « partielle » dans les formes d'ictère grave des nouveau-nés. Deux causes principales sont à retenir : la maladie de Pfannenstiel et l'ictère septique, celle-là paraissant de beaucoup la plus fréquente.

CHAPITRE III

LES OBSERVATIONS

Parmi les nombreuses observations rapportées dans la littérature, nous ne résumons ici que les principales.

Premier groupe : DÉCÈS IMMÉDIAT.

ORTH (1875) :

Fille née à terme. Ictère prononcé. Décès le deuxième jour. Aucun détail clinique. Autopsie : méninges et cerveau fortement colorés en jaune, surtout les noyaux gris centraux; microscopiquement : cristaux de bilirubine, imprégnation biliaire diffuse surtout des cellules ganglionnaires.

SCHMORL (1903) :

Six cas dont deux prématurés. Ictère avec pneumonie, entérite, etc. Décès entre le quatrième et le sixième jour. Autopsie : Ictère nucléaire, cellules ganglionnaires nécrosées, cristaux de bilirubine.

BENEKE (1907) :

Jumeaux prématurés. Quatre grossesses antérieures; premiers jumeaux normaux, deuxième enfant mort peu

de temps après la naissance avec des convulsions, deux fausses-couches. Les deux jumeaux devinrent ictériques douze heures après la naissance, convulsions, mort le deuxième et le troisième jour. Un seul fut autopsié : coloration ictérique du cerveau surtout des noyaux centraux et des cornes antérieures de la moelle. Histologiquement : pigmentation et nécrose des cellules ganglionnaires, cristaux de bilirubine. Ecchymoses punctiformes à la face et aux muscles abdominaux. Nécroses punctiformes de la muqueuse gastrique. Grosse rate. Foie normal.

BENEKE (1912).

Apparition de l'ictère au quatrième jour, convulsions. Mort au sixième jour. Autopsie : ictère nucléaire, dégénérescence musculaire de Zenker.

BENEKE (1913) :

Césarienne. Enfant faible. Décès le troisième jour. Autopsie : Ictère nucléaire, grosse rate, dégénérescence musculaire de Zenker avec colibacilles.

PFANNENSTIEL (1908) :

Mère jeune en bonne santé, B. W. négatif. Premier enfant : jaunisse légère les premiers jours, développement normal. Deuxième enfant : jaunisse sévère précoce, spasticité musculaire généralisée, mort le quatrième jour. Troisième enfant : normal à la naissance, ictère le deuxième jour s'intensifiant jusqu'au quatrième jour, diarrhée sévère, mort le sixième jour. Autopsie : Kernicterus, gros foie, grosse rate. Quatrième enfant : jaunisse le premier jour, intense le quatrième, diarrhée, omphalorrhagie, mort le vingt-deuxième jour.

Autopsie : petite tumeur de l'hémisphère cérébral droit, pas de Kernicterus, aucun autre détail.

ESCH (élève de Beneke) (1908) :

Fille née à terme. Trois accouchements antérieurs dont un prématuré. Jaunisse le quatrième jour se fonçant rapidement, vomissements, somnolence, convulsions, respiration irrégulière, mort le cinquième jour. Autopsie : ictère nucléaire, dégénérescence cireuse des muscles du corps, minuscules érosions de la muqueuse gastrique, grosse rate.

PFALTZER (1915) :

Premier et deuxième enfants en bonne santé. Troisième enfant mort-né. Quatrième enfant : ictère le deuxième jour, température 39°5, somnolence, apathie, mort le troisième jour. A l'autopsie : ictère nucléaire, pourtour de l'ombilic infiltré, dégénérescence cireuse des muscles du corps, ulcérations de la muqueuse gastrique, grosse rate. Foie normal.

HART (1917) :

Parents en bonne santé. B. W. négatif. Premier enfant normal. Deuxième enfant mort à 8 mois. Troisième, quatrième et cinquième enfants nés macérés. Sixième enfant ictérique, peu de temps après la naissance. Mort le troisième jour. Ictère des cellules ganglionnaires et de la névroglie, foie un peu gros avec hémorragies microscopiques.

YLLPO (1918) :

Parents en bonne santé ayant eu cinq enfants morts d'ictère grave. Huitième enfant prématuré de trois se-

maines : ictère une heure et demie après la naissance, convulsions, température basse. Mort le quatrième jour. Erythroblastémie. Autopsie : atrésie du canal cystique et hépatique, ictère nucléaire. Grosse rate.

PALM (1919) :

Premier enfant normal. Deuxième prématuré (7 mois) meurt ictérique. Troisième mort-né. Quatrième et cinquième : macérés. Sixième enfant : ictère le deuxième jour, cyanose. Mort le troisième jour. Autopsie : Ictère nucléaire avec coloration jaune des méninges, des plexus choroïdes et des cornes antérieures de la moelle. Hé-morragie sous-dure-mérienne diffuse. Gros foie, grosse rate.

V. GIERKE (1921) :

Prématuré de quatre semaines, ictère le deuxième jour. Autopsie : ictère nucléaire, cristaux de bilirubine. Gros foie, grosse rate. Erythroblastose.

V. GIERKE (1931) :

Premier et deuxième enfants normaux. Troisième : ictère nucléaire avec érythroblastose. Quatrième : anasarque fœto-placentaire.

THORLING (1922) :

Parents sains. Premier et deuxième enfants normaux. Troisième enfant : ictère le deuxième jour. Raideur de la nuque. Convulsions. Mort le troisième jour. Pas d'autopsie. Quatrième enfant : jaunisse à la naissance. Au troisième jour opisthotonos et convulsions des extrémités. Autopsie : ictère nucléaire. Cinquième grossesse : fœtus macéré. Sixième enfant : jaunisse légère le deu-

xième jour s'accroissant jusqu'au quatrième jour où apparut l'opisthotonos. Mort le quinzième jour avec des troubles respiratoires. Hémoculture : staphylocoque aureus. Autopsie : ictère nucléaire.

HILGENBERG (1925) :

Premier couple : Cinq enfants prématurés mort-nés ou mourant peu de temps après la naissance. Sixième enfant : mort au troisième jour. Ictère nucléaire.

Deuxième couple : Huit grossesses : un enfant vivant, un mort d'affection indéterminée. Six morts d'ictère grave dans les premiers jours de la vie, l'autopsie du dernier montra l'ictère nucléaire.

Troisième couple : Femme en bonne santé. Trois enfants normaux d'un premier mariage. Cinq enfants d'un deuxième mariage mourant tous peu de temps après la naissance d'ictère grave. A l'autopsie du dernier : pigmentation jaune du thalamus optique et des noyaux du plancher du quatrième ventricule.

HUWER (1928) :

Première grossesse : enfant normal. Deuxième grossesse : jumeaux ictériques trois heures après la naissance. Morts 42 heures après. L'autopsie montra chez les deux l'ictère nucléaire avec coloration jaune et prolifération de la névroglie. Gros foie, grosse rate.

PETERS (1934) :

Premier et deuxième enfants normaux. Troisième enfant : hydropisie congénitale. Quatrième enfant : ictère grave, pétéchies cutanées, somnolence. Autopsie : ictère nucléaire, hépato-splénomégalie. Erythroblastose.

HAWKSLEY et LIGHTWOOD (1934) :

P. M. jaunisse légère à la naissance, le quatrième jour, accroissement de l'ictère, vomissements, hématé-mèse légère, melœna, signes nerveux, rythme respira-toire très lent, pouls imperceptible. Mort le cinquième jour. Autopsie : Kernicterus, foie légèrement hypertro-phié, rate grosse et congestionnée; érythroleucoblastose.

W.P. jaunisse légère à la naissance s'accroissant le lendemain, urine chargée en bile, albumineuse, avec présence de globules rouges et de leucocytes, fragilité globulaire augmentée, anémie progressive. B.W. négatif. Mort le douzième jour. Autopsie : ictère nucléaire avec méninges et liquide céphalo-rachidien jaunes. Foie ic-térique. Rate un peu hypertrophiée. Histologiquement le cerveau présentait un degré partiel de nécrose des corps de Luys et une nécrose focale complète de grandes aires de substance blanche profonde dans la région pariétale droite.

ZIMMERMAN et YANNET (1933) :

B.C. première grossesse : césarienne : fille avec hydro-céphalie et spina-bifida. Morte le cinquième jour en convulsions. Deuxième grossesse : césarienne à terme, enfant d'apparence normale. Ictère 36 heures après la naissance, s'aggravant les jours suivants. Elévation de la température jusqu'à 38°6. Rate perceptible. Contrac-ture tonique des membres supérieurs en flexion, mem-bres inférieurs flaccides avec réflexes très diminués; vomissements devenant sanglants, le septième jour, épistaxis. Mort le huitième jour. Autopsie : ictère nu-cléaire : infiltration péri-ombilicale. Troisième enfant : ictère 12 heures après la naissance, anémie grave, gué-rison. Quatrième enfant : jaunisse 12 heures après la

naissance. Grosse rate. Mort le troisième jour. Pas d'autopsie.

Mme DE LANGE (1935) :

Enfant A. Mère 33 ans en bonne santé. Premier mariage : premier enfant normal, deuxième enfant ictérique dès la naissance et pendant 4 jours, guérison, mort à 2 ans 1/2 d'affection indéterminée. Deuxième mariage : premier enfant normal, deuxième enfant très jaune immédiatement après la naissance, signes nerveux, mort au troisième jour; troisième enfant : ictère le deuxième jour, agitation, gémissements, convulsions, puis apathie, dyspnée, cyanose. Foie et rate légèrement hypertrophiés. Urine jaune foncé. Erythroleucoblastémie. Mort le troisième jour. Autopsie : Ictère nucléaire, hémorragie dans la moitié gauche de la tente du cervelet.

Enfant C. Jumeaux de sexe différent : jaunisse peu de temps après la naissance. Rate perçue. Fièvre. Convulsions. Pas d'érythroblastémie. Mort de la fillette le cinquième jour. Autopsie : ictère nucléaire. Le garçon demeure en vie. L'ictère persiste pendant longtemps, contractures des membres puis retard psycho-moteur très important.

Deuxième groupe : OBSERVATIONS D'ENFANTS AYANT
SURVÉCU A LA PHASE AIGUE, MAIS DÉCÉDÉS PLUSIEURS
MOIS OU ANNÉES APRÈS CETTE PHASE.

GREENWALD et MESSER (1927) :

Premier enfant mort à 5 jours avec ictère accentué, convulsions, omphalorrhagies, pas d'autopsie. Deuxième

enfant : ictère prononcé 25 heures après la naissance, convulsions au bout de 48 heures. Pas d'autopsie. Troisième enfant : ictère 24 heures après la naissance, formule sanguine normale, cholurie; à 7 mois ne peut pas tenir sa tête, ne se tient pas assis, retard psycho-moteur; à 18 mois, même état à 2 ans et 2 mois : idiotie.

BURGHARD et SCHLEUSSING (1932) :

Enfant I. H., né le 15 avril 1932 de parents sains, poids 3.100 gr. Dans les premières heures, coloration jaune de la cornée puis de tout le corps, le quatrième jour, ictère intense, respiration irrégulière, l'enfant tête mal. Le cinquième jour opisthotonos, hypertonie musculaire, pouls petit et irrégulier, respiration haletante. Liquide céphalo-rachidien jaune et avec tension augmentée. Le 21 avril apparition de convulsions. Le 22 avril l'ictère pâlit, état général meilleur, sclérodème des jambes important. Formule sanguine, 20.000 leucocytes, polychromésie, myéloblastes et monoblastes. Le 26 avril ventre ballonné, diarrhée, succion troublée, sclérotiques encore jaunes. Le 29 avril température à 40°, pouls 200, cris, pas de méningisme. Le 11 mai, coma, l'enfant grimace et tord la bouche, soupirs, hoquets, mains fermées par une contracture tonique, tremblement de la langue, rigidité musculaire. Liquide céphalo-rachidien sans particularité. Sudation abondante. Examen ophtalmologique : commencement d'atrophie papillaire, les pupilles réagissent à la lumière. B. W. et réaction à la tuberculine négatifs. Par la suite, les troubles nerveux s'accroissent, spasmes des adducteurs. Encéphalographie : hydrocéphalie interne moyenne. Le 24 septembre (5 mois 9 jours) poids : 3.300 gr. Mort. Autopsie : hémorragie sous-dure-mérienne au niveau de l'hémisphère droit. Coloration gris jaune du tronc céré-

bral du pallidum, du corps de Luys et de la corne d'Ammon. Dans la substance blanche petits foyers de ramollissements gris jaunâtre contenant beaucoup de cellules avec granulations graisseuses et une prolifération de la névroglie. Dans la corne d'Ammon, destruction de certaines cellules nerveuses remplacées par des éléments cellulaires arrondis remplis de graisse. Prolifération de la névroglie. Altérations des cellules ganglionnaires : surcharges graisseuses, œdème, modifications de colorabilité des noyaux, dans le noyau dentelé celles-ci sont altérées jusqu'à la fonte totale.

ZIMMERMAN et YANNET (1935) :

Parents bien portants. B. W. négatif. Premier enfant prématuré. Mort à 18 jours d'ictère grave. Deuxième enfant : ictère grave au bout de 8 jours persistant 3 semaines, fièvre, vomissements, respiration irrégulière. A 1 mois guérison. A 5 mois crises convulsives, athétose, rigidité, opisthotonos, retard psycho-moteurs. Examen ophtalmologique : pâleur modérée des papilles, nystagmus, réflexes pupillaires normaux. Examens du sang, des urines et du liquide céphalo-rachidien négatifs. Jusqu'à la mort à 3 ans, même état, dysphagie, fièvre persistante. Autopsie : nerf optique et chiasma : démyélinisation avec globules graisseux. Destructures cellulaires dans la corne d'Ammon et le corps strié. Globus pallidus vide de cellules ganglionnaires et de fibres myélinisées. Disparition presque complète de l'hypothalamus. Pas de prolifération névroglie.

BIÉMOND et Van CREVELD (1937) :

E. C. Symptômes d'ictère nucléaire avec infection ombilicale pendant les premiers jours de la vie. Signes nerveux du type extra-pyramidal persistant pendant plusieurs mois. Mort à 3 mois de broncho-pneumonie.

Autopsie : démyélinisation du globus pallidus et de l'hypothalamus avec perte importante de cellules ganglionnaires et réaction névroglique, hypoplasie du corps calleux. Foie et rate légèrement hypertrophiés, mais sans modifications histologiques importantes.

Mme de LANGE (1934) :

A. B. Ictère dès la naissance; au deuxième jour : tête mal, petites convulsions, hypertonie généralisée variable, tête en hypertension, forte jaunisse, respiration lente profonde, suspirieuse. Hépatosplénomégalie. Bilirubinurie, urobilinurie. A 2 mois 1/2 mimique beaucoup diminuée, mouvements faibles, cris lents, opisthotonos. A 3 mois 1/2 fièvre et toux, décès. Autopsie : pas d'altérations importantes du foie et de la rate. Cerveau : noyau caudé, globus pallidus et putamen pauvres en cellules ganglionnaires avec gliose marquée. Hypothalamus pauvre en faisceaux.

Mme de LANGE (1937) :

Signes d'ictère nucléaire pendant les premiers jours. A 4 mois agitation motrice généralisée permanente, opisthotonos, choréo-athétose des membres, hypertonie, sudation importante. Aucune anomalie des réflexes. Fond d'œil normal. Date du décès non précisée (sixième mois). Autopsie : absence de striation du globus pallidus, diminution en nombre et altérations des cellules ganglionnaires. Démyélinisation des faisceaux surtout dans le globus pallidus. Gliose dans le noyau caudé et le putamen.

LES OBSERVATIONS PERSONNELLES

Couple D... Père et mère bien portants, aucune affection hépatique. Pas de syphilis : interrogatoire et épreuve sanguine : résultat négatif.

Première grossesse : naissance à terme d'un enfant qui dans les premiers jours de sa vie n'a eu aucun ictère et qui est bien portant actuellement.

Deuxième enfant : né à terme et décédé le troisième jour après avoir présenté, dès la deuxième heure, un ictère qui s'est vite foncé : décès survenu avec un affaiblissement progressif.

Troisième grossesse : garçon né à terme, ictère apparu le troisième jour, il a duré quinze jours. Puis l'enfant a présenté des signes d'une encéphalopathie : ariération psychomotrice, athétose, strabisme convergent, amblyopie accusée avec papilles grises (névrite optique bilatérale). Décès survenu à l'âge de trois ans et demi. Pas d'autopsie.

Quatrième grossesse : accouchement spontané à la Clinique Obstétricale de Lyon le 23 septembre 1934. Fille vivante et vigoureuse de 2.930 gr. Placenta 530 gr. d'aspect normal. Suivie avec une attention particulière, l'enfant a présenté une teinte jaune à la cinquième heure après la naissance. Cet ictère a été d'une intensité moyenne, il a subsisté pendant une semaine environ. Selles colorées. Urines normales. L'enfant est resté vigoureux et éveillé, tétant bien, sans aucun mouvement anormal, sans convulsions. Système nerveux, rien à si-

gnaler. Aucune tache cutanée. Pas d'hémorragie. Cicatrisation régulière du cordon. Des examens microscopiques répétés de sang ont été pratiqués, le premier a été fait quelques heures après la naissance; il a montré une érythroblastose manifeste : 25 % de leucocytes. A plusieurs examens sanguins elle a été retrouvée. Mais dès la deuxième injection de sang elle a beaucoup diminué, elle a même, à l'examen du 26 septembre, disparu complètement. Des injections intra-musculaires de sang ont été faites, les 25, 27 et 29 septembre, chaque fois dans la région fessière : 30 cm³ de sang citraté d'un donneur universel. Le résultat a été excellent. L'ictère a disparu vers le septième jour. Guérison.

Cinquième grossesse : bien supportée. Médication hépatique pendant le quatrième mois et de sept mois et demi aux environs du terme. Accouchement spontané le 28 janvier 1937 d'un enfant vivant de 3.350 gr. qui a crié aussitôt. Liquide amniotique de couleur claire normale, placenta complet 600 gr., coloration normale. Cordon grêle 60 cm. sans infiltration. Examen complet de l'enfant deux heures après la naissance, bon aspect général, aucune trace d'ictère, foie non perçu; dans les inspirations profondes on perçoit, mais d'une façon inconstante, le pôle inférieur de la rate sur un travers de doigt. Cœur bien frappé. Enfant éveillé. Le 29 janvier : coloration ictérique générale modérée. Le 30 janvier : bon aspect général. Tête bien. Paraît assez vif. Mais ictère intense abricot ou safran généralisé. La rate dépasse de deux travers de doigt. Urines d'une teinte jaune d'or, l'analyse chimique n'y montre ni pigment biliaire ni urobiline. 2 février 1937 : amélioration manifeste, jaunisse moins accusée, selles normales, rate à peine perceptible, foie non perçu, température normale. Examens de sang : pas d'érythroblastose. Guérison.

Sixième grossesse : traitement hépatique pendant les

derniers mois, accouchement juin 1939, enfant très ictérique le deuxième jour. Pas d'érythroblastose. Hémothérapie. Guérison.

Couple H... Parents en bonne santé. L'examen du sang paternel n'a révélé aucune particularité.

Première grossesse : 1921-1922, jusqu'au quatrième mois vomissements incoercibles ayant nécessité une interruption thérapeutique.

Deuxième grossesse : juillet 1922 : s'est compliquée d'une adhérence de la poche des eaux qui s'est rompue au sixième mois. L'enfant pesant 1.200 gr., bien développé, a vécu vingt-quatre heures. Après cette grossesse, sans qu'on sache qu'elle était enceinte, a été traitée par Hectine et Hg pendant un mois; a présenté vis-à-vis de cette médication une intolérance absolue.

Troisième grossesse : a commencé en mars 1924, accouchement le 1^{er} décembre 1924. A été, pendant toute cette grossesse, traitée par eau de Vichy, extraits hépatiques, choléine, etc. Enfant né exactement à terme. Pesait 2.750 gr. Accouchement facile. Pas d'ictère à la naissance même, celui-ci a commencé au bout de vingt-quatre heures. Le troisième jour : un peu de fièvre, spasmes de moyenne intensité dans les membres, de la bradypnée, comme un encombrement de la gorge, mort vers vingt-deux heures. Pas d'autopsie.

Quatrième grossesse : décembre 1925-août 1926. A suivi pendant cette grossesse une médication hépatique. Enfant à terme, 2.750 gr. Jaunisse au bout de cinq à six heures qui s'est intensifiée rapidement. Aucune manifestation nerveuse. Est resté jaune un mois. A marché à onze mois.

Cinquième grossesse : normale, pas de vomissements. Enfant né à terme, le 3 juin 1928. Jaunisse apparue au bout de cinq à six heures. Poids, 2.800 gr. Etat satisfaisant pendant les deux premiers jours, puis dans la

soirée du deuxième jour, brusquement abattu, son visage s'est crispé, il a présenté des spasmes généralisés, de la bradypnée; décès à minuit. Pas d'autopsie.

Sixième grossesse : à peu près normale, sauf faiblesse de la mère. A subi un traitement hépatique pendant la grossesse. L'enfant a présenté une jaunisse peu accusée. Quelques spasmes. Décès le sixième jour par broncho-pneumonie.

Septième grossesse : fausse couche à deux mois.

Huitième grossesse : marquée par une intolérance gastrique accentuée, surtout pendant les deux premiers mois. Urines chargées et de quantité minima. Médication hépatique pendant tout le quatrième mois, puis suspension et reprise pendant les trois derniers mois de la grossesse. Analyse du sang de la mère (Professeur Noël) montre une anémie de 3.000.000 de globules rouges avec anisocytose et anisochromie, quelques hématies basophiles. Naissance à terme le 27 avril 1937. Accouchement facile, poids 3.100 gr., placenta 650 gr., aucune altération apparente, liquide amniotique limpide, cordon grêle 69 cm. normalement coloré, aucun incident d'accouchement. L'enfant a crié immédiatement.

Jaunisse apparue vers la quatrième heure après la naissance. S'est rapidement foncée; le lendemain 28 avril, vers 9 heures, couleur citron accusée. Urines limpides non hyperchromiques, selles méconiales nullement blanches. Bon aspect général. A tête avec vigueur. Cœur normal. Foie non perçu. Rate à peine un travers.

Les deux premiers jours se passent bien. Enfant éveillé. Respiration normale. On le quitte le 29 avril à 11 h. 30, dans un état satisfaisant. Œil vif. A 13 h. 30 ce même jour, brusquement l'état général s'aggrave. Il fait la carpe pâmée; geint, respiration gênée, bradypnée, tirage susternal. Examiné à 19 heures le 29 avril : yeux non révilés, sans mouvements convulsifs carac-

térisés des membres supérieurs et inférieurs. Aurait eu quelques petites secousses dans ces membres le matin du 28 avril. Raideur générale des membres, sans opisthotonos. Respiration suspirieuse, comme gênée, soif d'air; 15 environ à la minute. Teint encore jaune. Aucune cyanose des lèvres et des ongles. Cœur : 148, régulier, assez bien frappé. Pas de fièvre. Mort à 23 heures, sans phénomène particulier.

A subi trois injections musculaires de sang d'un donneur universel, une quatre heures après la naissance, une le 28, une le 29 avril, chacune de 30 ou 40 cm³.

Analyse de sang : immédiatement après la naissance : érythroblastose marquée. Deuxième analyse le 28 avril à 10 heures, résultat identique.

Autopsie : Le 30 avril à 17 heures, coloration jaune ictérique accusée de tous les organes. Viscères thoraciques : rien à signaler. Foie, aucune modification, 125 gr. Voies biliaires extrahépatiques et vésicule normales. Rate sans modification extérieure, consistance ferme, 20 gr. Aucune lésion rappelant la syphilis; Wegner recherché à l'extrémité distale du fémur gauche complètement négatif. Centres nerveux : aucunes modifications apparentes, sauf coloration jaune intense.

Examens microscopiques :

Foie : Contient encore de nombreux éléments hémato-poiétiques disséminés çà et là, formant rarement des îlots. On peut distinguer quelques cellules souches à noyaux clairs et nucléolés, des polynucléaires, des éléments du type lymphocytaire. Les cellules hépatiques sont granuleuses ou granulo-vacuolaires ; nombreux noyaux paraissant flétris et même pycnotiques. Présence de pigment biliaire intra-cellulaire, capillaires radiés dilatés.

Rate : L'examen permet d'identifier quelques corpuscules de Malpighi intacts, mais dont le nombre semble

beaucoup plus restreint qu'à l'état normal. La pulpe rouge contient de nombreux éléments immigrés de la série myéloïde (polynucléaires), des cellules souches. D'autre part, il est extrêmement difficile d'établir une distinction entre les sinus et les cordons de Billroth, la pulpe rouge étant complètement « homogénéisée ».

Cerveau : Examen anatomo-pathologique (Docteur Dechaume) : Divers fragments ont été examinés qui ont permis d'étudier l'écorce cérébrale, les noyaux gris centraux, le bulbe au niveau des olives, les régions sus-épendymaires, les méninges et les plexus choroïdes.

Les méninges ne nous ont montré aucune lésion évidente : pas d'exsudat cellulaire, pas de dépôt de pigments biliaires.

Dans les plexus choroïdes nous n'avons vu aucune lésion inflammatoire ni de surcharge pigmentaire soit dans les cellules choroïdiennes, soit dans les cellules du stroma conjonctivo-vasculaire.

Sur les coupes présentant du revêtement épendymaire, au voisinage du troisième ventricule, nous n'avons pas vu de surcharge pigmentaire dans les cellules épendymaires, pas plus d'ailleurs que dans les éléments névrogliaux de la couche sous-épendymaire. Par contre nous avons été frappé de la congestion des petits vaisseaux avec parfois hémorragie discrète dans les gaines périvasculaires; de plus, en plusieurs points, nous avons vu des traînées de cellules lympho-plasmocytaires au-dessus de l'épendyme, ou bien quelques manchons périvasculaires formés d'éléments de même nature.

Il est certain que dans la région des noyaux gris, comme au niveau des olives bulbaires, des cellules nerveuses se présentent d'une manière anormale, elles ont perdu leurs prolongements, sont arrondies, paraissent boursoufflées ou ratatinées avec un noyau marginal ou mal coloré, certaines même paraissent vacuolaires, mais

nous n'avons vu aucune d'elles présenter des surcharges pigmentaires.

De même nous n'avons pas vu de figure de neuronophagie. Au niveau des noyaux gris nous avons vu également quelques infiltrations lympho-plasmocytaires dans les gaines de petits vaisseaux, voisinant parfois avec des hémorragies discrètes.

Nous ne croyons pas qu'il existe des lésions cellulaires dans l'écorce cérébrale, dans les noyaux du bulbe, mais les cellules des olives bulbaires nous ont montré des lésions analogues.

De plus il nous a semblé que les éléments de la névroglie subissent parfois une prolifération, mais il est possible qu'il ne s'agisse là que d'un aspect normal du cerveau du nourrisson. Par contre en certains points les cellules de l'oligodendrogliose apparaissent vacuolisées et laissent penser à une dégénérescence mucocytaire. Nous ne pouvons cependant l'affirmer avec certitude.

Enfin sur les coupes colorées au Soudan, notamment sur les coupes du bulbe, au voisinage des olives, nous avons vu dans les gaines péri-vasculaires des macrophages chargés de gouttelettes graisseuses qui mettent en évidence la réalité d'un processus de désintégration cellulaire ou myélinique.

Pour nous résumer nous pouvons retenir :

- 1° L'absence d'aspect permettant d'affirmer la présence de pigment biliaire au niveau des cellules;
- 2° L'absence de lésions méningées ;
- 3° Un état de congestion avec petites hémorragies dans les gaines, probablement terminale;
- 4° La présence d'exsudats inflammatoires discrets dans la région sous-épendymaire au voisinage du troisième ventricule ou autour des petits vaisseaux de la région des noyaux gris ;
- 5° La présence de lésions cellulaires dégénératives

au niveau des cellules des noyaux gris, des olives bulbaires, sans figure de neuronophagie, mais signée par l'aspect des cellules et par la présence de quelques macrophages chargés de gouttelettes graisseuses. Il ne s'agit pas d'un processus brusquement destructeur avec neuronophagie comme dans les polio-encéphalo-myélites mais d'un processus plus lentement dégénératif.

Notre examen se rapproche et diffère en même temps de ceux que nous avons vus dans la littérature.

Bien que macroscopiquement la coloration jaune des noyaux gris nous ait frappé, nous n'avons pas retrouvé les cristaux de pigment biliaire évidents dans les cellules nerveuses, pas plus que dans les éléments névrogliaux.

Les exsudats périvasculaires rencontrés dans la région sous-épendymaire sont d'ordre inflammatoire et ne permettent pas de dire qu'il s'agit d'un processus infectieux, ils traduisent simplement des réactions de désintégration du système nerveux, donc un processus qui peut être aussi bien toxique.

Il y a manifestement des lésions dégénératives, intéressant peut-être la névroglie (dégénérescence mucocytaire de l'oligodendrogliose) et surtout les cellules nerveuses des noyaux gris et des olives bulbaires. Il ne s'agit pas d'un processus de destruction brutale, car il n'y a pas de macrophagie abondante, mais d'un processus assez lentement dégénératif.

De telles lésions sont à rapprocher de certaines encéphalites toxiques, par exemple, encéphalite par la guanidine.

Il semble, puisque dans nos observations il n'y a pas de surcharge pigmentaire des cellules, que le processus dégénératif précède la pigmentation, celle-ci n'étant qu'une conséquence et non la cause de la mort cellulaire.

Enfant P... Juillet 1938. IV geste. Premier enfant décédé de méningite à un an. Accouchement normal à terme, le 31 juillet 1938, d'un garçon de 4.160 gr., placenta 880 gr.

Le 2 août (Docteur Péhu), jaunisse accusée au point que l'enfant a une coloration semblable à celle d'une pêche alberge. Rate nette à un travers et demi. Foie deux travers. B.W. chez la mère négatif. (En raison des antécédents héréditaires familiaux, cette malade a reçu lors de ses précédentes grossesses, un traitement anti-syphilitique qui fut négligé pour cette dernière). Les urines sont colorées. L'enfant prend mal le sein. On lui fait de petites transfusions deux fois 20 cm³ de sang maternel et des injections d'extraits hépatiques. Le 3 au soir, convulsions qui persistent jusqu'au lendemain, urines toujours foncées; apparition sur les membres et sur la face de taches de purpura, signe du lacet positif; temps de saignement non augmenté. Numération globulaire, formule sanguine et myélogramme normaux.

Le 4, nouvelle transfusion, on continue les extraits de foie. Mort à 20 heures au milieu de convulsions avec raideur et plafonnement. Autopsie : Teinte jaune bouton d'or sur tous les téguments et les conjonctives. Quelques taches rouge vif punctiformes disséminées à la face et sur les membres. Cavité abdominale : foie 150 gr., teinte normale, rate 30 gr. teinte normale. Reins : les cavités des calices sont remplies d'une bouillie jaune brillant. Surrénales : rien à signaler. Thorax : cœur et poumons normaux. Crâne : couleur

ictérique des lobes cérébraux et du liquide céphalo-rachidien. Pas d'hémorragies méningées.

Examen anatomo-pathologique :

Foie : les fragments montrent des lésions d'hépatite interstitielle assez discrète, par contre il existe une hépatite parenchymateuse très marquée avec dislocation des travées, fragmentation des cellules et surcharge pigmentaire considérable. Par places, on note l'existence de petits îlots de cellules rondes.

Rate : les fragments sont sensiblement normaux.

Rein : dans la partie moyenne de la corticale on trouve un petit nodule de lymphoplasmocytes avec nécrose du parenchyme rénal en son centre. Il paraît bien s'agir d'une formation gommulaire.

Cerveau (Docteur Dechaume) : les diverses coupes examinées ne nous ont montré aucune lésion de méningite syphilitique, aucun signe d'artérite. Nous n'avons pas vu de lésions inflammatoires encéphalitiques avec exsudat cellulaire dans les gaines péri-vasculaires.

Ce qui frappe c'est une vaso-dilatation intense avec quelques hémorragies dans les gaines; processus vraisemblablement terminal.

Dans les noyaux gris, les cellules paraissent gonflées, arrondies, mais nous ne pouvons affirmer qu'il s'agisse là de lésions dégénératives; nous n'avons vu en aucun point de surcharge pigmentaire.

Ce cas peut être rangé dans le groupe anatomo-clinique de l'ictère nucléaire. Il en a présenté la symptomatologie et l'autopsie a montré une coloration ictérique de l'encéphale; au microscope, altérations des cellules ganglionnaires. Les plus grandes probabilités sont en faveur de la syphilis congénitale.

CHAPITRE IV

SYMPTOMATOLOGIE DE L'ICTERE NUCLEAIRE

Si l'on s'en tient à l'exposé des symptômes propres à l'atteinte nucléaire de la maladie de Pfannenstiel, cet exposé est assez réduit. Le plus souvent, en effet, les manifestations cliniques n'ont pas une individualité telle que l'on puisse conclure à l'existence des altérations anatomiques du névraxe. Ces manifestations sont intégrées au tableau complet de la maladie. Il est donc nécessaire de rappeler les principaux traits de cette dernière.

Les antécédents obstétricaux ont une importance considérable. On sait que, le plus souvent, le premier-né est, et demeure indemne de la maladie. C'est là un fait particulier dont on ne peut vraiment dégager la raison exacte. Mais, dans les grossesses ultérieures, assez fréquemment, on note : avortements, mort-nés, accouchements prématurés. Ces incidents obstétricaux, pathologiques, ne constituent pas une règle générale. Toutefois, dans certains couples, ils apparaissent de façon telle qu'ils retiennent spécialement l'attention. C'est un argument qui a été retenu

par ceux qui soutiennent — à tort — l'origine syphilitique de l'ictère type Pfannenstiel. On doit encore signaler que, dans une certaine proportion, peut survenir la maladie spéciale dénommée anasarque fœto-placentaire, hydropisie généralisée du fœtus, Wasser-sucht, etc. Depuis les importants travaux de V. Gierke, on sait que, entre cette maladie et l'ictère, existent des liens étroits. Un même processus de dysgénèse sanguine engendre l'un et l'autre. Elles représentent les deux éléments d'une chaîne composée de trois chaînons et constituant la triade érythroblastique, à savoir l'anasarque fœto-placentaire essentielle, l'ictère grave familial, l'anémie idiopathique du nouveau-né. Dans un couple, de ces trois syndromes, le second, l'ictère grave, est le plus fréquent. Mais ils peuvent se succéder, alterner et même coexister. Il est donc indispensable de rechercher les antécédents obstétricaux.

En ce qui concerne les nouveau-nés qui, ultérieurement, présenteront les manifestations, on observe les particularités suivantes : L'enfant vient au monde à terme, en apparence bien constitué, vigoureux, d'un poids correspondant à la moyenne. Mais, déjà à la naissance même, l'accoucheur peut être frappé par certaines particularités. Fréquemment, le liquide amniotique est coloré en jaune d'or : il contient des pigments biliaires. De plus — et c'est un point sur lequel il faut insister — le placenta présente un volume et un poids tout à fait insolites. Il est courant de constater qu'il pèse 800, 1.000, 1.200 gr. Il est dense, ferme, d'une couleur jaune d'or accusée.

L'examen histologique y décèle des altérations prononcées, lesquelles d'ailleurs ne ressemblent en rien à celles que créent la syphilis congénitale ou l'albuminurie par néphrite gravidique.

Ces particularités du domaine obstétrical constituent des arguments d'une grande valeur indicatrice. Il faut les rechercher, les faire, autant que possible, préciser par un interrogatoire détaillé.

Le plus souvent, l'ictère survient dans un délai beaucoup plus court que normalement. En effet, alors que la jaunisse physiologique — si fréquemment observée — se montre dans le cours de la deuxième journée, lorsqu'il s'agit de la maladie de Pfannenstiel, elle est quelquefois constatée à la naissance même, le plus souvent quelques heures après celle-ci. La teinte jaune, d'abord accusée, se fonce rapidement. Elle est comparée à celle d'un coing, d'une pêche alberge, d'un abricot. Elle est, comme c'est la règle, plus accusée à l'extrémité céphalique. La cornée est jaune. En même temps, les selles ne présentent pas la couleur blanche que l'on constate dans les malformations des voies biliaires. L'urine est fortement teintée en jaune d'or. Elle contient d'ailleurs de la bilirubine et de l'urobiline.

L'examen corporel montre une augmentation du volume du foie et surtout de la rate. Cette constatation a une valeur séméiologique très grande. L'hypertrophie du foie n'est pas toujours très accusée : l'organe déborde d'un ou de deux travers de doigt les fausses côtes. Celle de la rate est plus accusée : on sent le pôle inférieur de l'organe à 2 ou 3 centi-

mètres au-dessous du rebord costal. La consistance de ces deux organes est ferme : la palpation ne révèle pas la dureté spéciale qui caractérise les cirrhoses observées à cet âge de la vie : cirrhose du couple hépato-splénique due à la syphilis congénitale, cirrhose accompagnant les malformations des voies biliaires extra-hépatiques. Dans la première variété de cette lésion, il est fréquent de constater une circulation collatérale accentuée, visible à l'extérieur de la paroi abdominale et même parfois de l'ascite. Ces deux manifestations ne se montrent pas dans l'ictère familial, type Pfannenstiël.

Dès que l'on perçoit cet ensemble : apparition précoce d'un ictère progressivement plus marqué, sans décoloration des selles, hypertrophie modérée du foie, plus accentuée de la rate sans signes concomitants de cirrhose, le syndrome doit éveiller l'idée d'une maladie de Pfannenstiël et il faut sans retard pratiquer l'examen du sang. Nous en parlerons longuement dans le chapitre du diagnostic.

Sauf exceptions, l'examen histologique et clinique du sang permet d'établir en toute certitude le diagnostic d'ictère grave. Celui-ci peut évoluer sans que des manifestations nerveuses ressortissant à l'atteinte nucléaire, existent et attirent vraiment l'attention du médecin et de l'entourage. Toutefois, comme nous l'avons signalé, il est difficile d'être très bien renseigné sur la fréquence et l'évolution exacte de ces manifestations : car trop souvent, d'une part au point de vue clinique, les indications fournies sur les symptômes sont souvent incomplètes,

d'autre part si la mort est survenue, trop fréquemment les résultats de l'examen anatomique ne peuvent être utilisés, ou encore l'autopsie n'a pas été pratiquée.

Le début des manifestations nerveuses est, par rapport à la naissance, assez variable. Dans une formule générale, on peut dire qu'elles peuvent apparaître dans une période qui va des deux premiers jours de la vie à la fin de la deuxième semaine. Toutefois, en moyenne, c'est à partir du troisième ou du quatrième jour de la vie qu'elles se montrent : c'est à ce moment que l'attention doit être davantage encore éveillée sur le nouveau-né. Comme le signalent plusieurs auteurs, il est rare que les symptômes se montrent à la naissance même. Plus exactement ou bien — ce qui est exceptionnel dans la maladie de Pfan-nestiel et au contraire constitue une règle dans l'anasarque fœto-placentaire — l'enfant est mort-né ou bien les manifestations sont constatées au bout de 24 heures ou de 48 heures. Assez fréquemment, elles se montrent avec rapidité ou même soudaineté. A un état général satisfaisant, le nouveau-né étant éveillé, vigoureux, succède un état apathique, ou somnolent avec refus de s'alimenter ou satiété rapide après quelques efforts, d'ailleurs faibles, de déglutition. Ce passage si prompt d'une santé en apparence bonne à un état vraiment pathologique, inquiétant, est souvent signalé. En ce qui nous concerne, nous pouvons apporter un témoignage direct, démonstratif. Dans un cas que nous avons publié il y a quelques années, à la fin du troisième jour, l'état de l'enfant

ne semblait éveiller aucune crainte. L'un de nous l'ayant examiné dans la matinée a quitté la Clinique d'accouchements à 11 h. 1/2 avec le sentiment que la situation ne causait aucune inquiétude immédiate. Or, vers deux heures et demie de l'après-midi, par une communication téléphonique il était stipulé que soudainement l'état empirait : abattement profond, inertie, apathie, puis troubles respiratoires. Le déroulement est d'ailleurs décrit dans l'observation ci-dessus exposée. A 23 heures l'enfant succombait.

Les premières manifestations nerveuses consistent surtout dans un abattement, une somnolence, une apathie prononcés et même collapsus ou coma. Il s'agit donc d'une sidération des centres nerveux et, plus particulièrement, des centres vitaux. Avec cette sidération cependant peuvent se montrer par intermittences, des signes que certains auteurs, en particulier Thorling, attribuent à une irritation méningée. Cette irritation se manifeste par une raideur permanente ou paroxystique de la nuque et du dos, par des convulsions plus ou moins accusées, en général peu intenses. Elles consistent surtout dans des tremblements, des secousses se produisant soit dans les globes oculaires, y amenant un nystagmus intermittent, soit dans la face (lèvres, commissure labiale, muscles de la face ou des paupières), soit encore dans les extrémités. L'état épileptique ou épileptiforme est rarement observé. Tout se passe comme si le pouvoir convulsivant, épileptogène, était chez le nouveau-né, peu considérable, limité, s'épuisant vite. Au surplus, dans quelques observations, il est

spécifié que le collapsus plus ou moins prolongé est entrecoupé par des phases courtes de secousses épileptiformes ou de convulsions vraies.

Les manifestations paralytiques sont rares. Dans les observations, on signale exceptionnellement que le nouveau-né présente des paralysies définies, localisées : paralysies ou paraplégies.

Des troubles importants sont observés dans le domaine de la vie organique. Un symptôme fréquent est l'inappétence. Souvent, alors qu'il tétait avec avidité, brusquement ou rapidement, le nouveau-né se refuse à prendre le sein ou la tétine. S'il l'accepte, il éprouve des difficultés à avaler. Les troubles de la déglutition paraissent être la conséquence d'altérations anatomiques ou fonctionnelles ayant pour siège les noyaux bulbaires du glosso-pharyngé et du vago-spinal. Il faut mettre sur le même plan les manifestations respiratoires. Le rythme est modifié. Fréquemment, on constate de la tachypnée, des respirations irrégulières et même un rythme défini comme le Cheyne-Stokes, d'ailleurs rare, ou le type Kussmaul. Un auteur allemand, Esch, élève de Beneke, a publié l'observation d'un nouveau-né atteint d'ictère grave familial chez qui, le troisième jour après la naissance, se montrèrent : une raideur de la nuque, des convulsions toniques d'une durée brève, dans les membres, et une respiration du type Cheyne-Stokes. L'autopsie pratiquée par Beneke, établit l'existence d'un ictère nucléaire caractérisé. Il y est mentionné que les corps striés, le plancher du quatrième ventricule, les noyaux de l'acoustique et

du pneumo-gastrique apparaissent luisants à travers l'épendyme. La fonction cardiaque est troublée, les battements sont rapides, la pression artérielle — autant du moins qu'on peut l'apprécier à cet âge — est faible.

Lorsque ces manifestations existent, surtout lorsqu'elles sont au complet, l'évolution est courte. Le décès peut survenir brusquement, brutalement, au milieu d'un affaiblissement ou d'un collapsus progressifs. C'est en général ce qui se produit vers le troisième ou le quatrième jour après la naissance. Cette période de la maladie constitue un « tournant » difficile à franchir et durant lequel il faut redoubler de surveillance. Tout se passe comme si la lésion étant, suivant toutes vraisemblances, constituée pendant la vie intra-utérine, les fonctions végétatives suffisaient pendant un temps court à l'entretien de la vie, mais qu'elles ne soient pas en mesure de se continuer au delà d'une certaine période. C'est l'insuffisance respiratoire qui entraîne la mort.

La température présente, elle aussi, des modifications. En général, lorsque les manifestations nerveuses se déroulent, elle est basse, se maintenant entre 36 et 37°, quelquefois au-dessous de 36°. Les ascensions au-dessus de la normale, c'est-à-dire vers 39°, sont plutôt exceptionnelles. L'hypothermie tient à des causes diverses : alimentation insuffisante, dénutrition et, vraisemblablement, atteinte des centres cérébraux de la thermogénèse.

L'exploration corporelle montre en général que la fontanelle médiane a une tension normale, à moins

que l'état général soit considérablement altéré et qu'une hypothrepsie ou une athrepsie s'installent rapidement. Il est plutôt exceptionnel que la fontanelle soit tendue, comme elle peut l'être dans les cas d'hémorragie intra-cranienne ressortissant à un traumatisme obstétrical. Les pupilles ne présentent aucune particularité. L'examen des réflexes ne fournit pas, à cette période de la vie, des indications vraiment utiles.

*
* *

Lorsque l'évolution de la maladie le permet, des manifestations peuvent se produire en dehors du système nerveux. Assez fréquemment, elles consistent dans ce qu'on désigne sous le nom de « diathèse hémorragique ». Ce sont : pétéchies ou ecchymoses sous-cutanées : omphalorragies, lesquelles peuvent parfois revêtir une intensité et une durée telles que la vie du sujet est mise en danger — hémorragies digestives accompagnées, ou non, d'ulcérations gastriques ou duodénales. L'apparition de ces hémorragies, de sièges divers et d'importance variable, ne peut surprendre si l'on réfléchit qu'une des lésions constantes dans l'ictère grave familial est représentée par une désorganisation profonde du foie, dont le parenchyme est originellement mal formé, n'a plus sa structure, son architecture normales, et que le tissu de cet organe est occupé sur une plus ou moins grande étendue par des îlots hématopoiétiques, des détritits biliaires ou ferrugineux dont la présence ne peut qu'amoindrir singulièrement les fonctions hépatiques et particulièrement son pouvoir coagulant.

*
* *

Le pronostic des manifestations caractérisant l'ictère nucléaire est sévère. Il est probable que, accusées ou peu évidentes, elles compromettent vraiment la vie du nouveau-né et que c'est la raison pour laquelle un grand nombre d'entre eux succombent rapidement dans un délai qui, compté à partir de la naissance, n'excède pas trois semaines.

Toutefois, dans une proportion — qu'il est difficile d'évaluer exactement parce que les bases manquent — un certain nombre d'entre ces nouveau-nés guérissent définitivement sans que la maladie laisse aucune trace. Mais il est probable que le nombre en est minime.

Une certaine proportion de ceux qui, pendant quelques jours, montrent des signes manifestes d'une atteinte nucléaire, paraissent cliniquement guéris — puis, un délai de quelques mois passé, ils présentent des signes d'arriération. Leur développement moteur se fait mal. Ils ne tiennent que tard ou pas du tout leur tête; ils ne demeurent assis, non soutenus, non étampés, que dans le cours de la deuxième année. Le langage est lent à s'établir et, souvent, demeure incomplet. La marche ne s'effectue que tardivement. Certains d'entre eux ne marchent jamais. L'exploration clinique montre un développement somatique très incomplet. Le poids demeure de beaucoup au-dessous de la normale, les masses musculaires sont grêles, souvent ces retards psycho-moteurs s'accompagnent d'un état spastique, prédominant sur les membres inférieurs et qui rappelle singulièrement

la maladie de Little. Autant que l'interrogatoire peut l'indiquer, la naissance survenue à terme ne s'était accompagnée d'aucun traumatisme obstétrical, comme il est, au contraire, fréquent de le noter dans les antécédents d'enfants atteints de maladie de Little. Intellectuellement et physiquement, ces enfants restent profondément retardés. Souvent leur vie est abrégée par une maladie intercurrente qui révèle chez eux une allure particulièrement grave. Par beaucoup de points, cette complication tardive rappelle ce qui, à intervalles plus ou moins longs, survient après des naissances ayant nécessité un travail long et ayant produit une hémorragie intra-cranienne; et parfois, rétrospectivement, une distinction est difficile. Seule la notion d'une polymortalité infantile avec un ictère accusé permet, à distance, de poser le diagnostic de maladie de Pfannenstiel compliquée de Kernicterus.

Ainsi, le pronostic de l'ictère grave familial du nouveau-né est souvent sévère soit que, dans la période initiale, l'atteinte nucléaire amène la mort, soit que la phase première de la maladie franchie, le sujet puisse, ultérieurement, présenter les signes d'une encéphalopathie chronique engendrée par cette atteinte.

CHAPITRE V

LE DIAGNOSTIC

I. — Les éléments du diagnostic

Comme nous l'avons indiqué précédemment, l'ictère nucléaire est caractérisé par une symptomatologie riche permettant de poser cliniquement le diagnostic.

Les symptômes nerveux apparaissent toujours au bout de 36 à 48 heures après la naissance. Ils succèdent à l'apparition d'une jaunisse plus ou moins marquée et qui va en s'accroissant. L'hypertonie, l'opisthotonos, les convulsions, en particulier au niveau de la face, les troubles de la déglutition, les modifications respiratoires, l'apathie et la somnolence entrecoupées de périodes d'agitation, la coloration ictérique du liquide céphalo-rachidien sont des signes d'une importance capitale. Les caractères du pouls et de la température, les vomissements, les hématémèses et le mœlena, l'hépatosplénomégalie possèdent une valeur secondaire : en particulier, on sait que l'ictère grave, quelle que soit son origine, est souvent accompagné de manifestations hémorragiques.

*
* *

L'examen du sang présente un intérêt considérable. Il doit être pratiqué sans retard dès que le soupçon d'ictère nucléaire se présente à l'esprit. On doit le faire porter sur les éléments figurés, les dénombrer, préciser leur constitution microscopique et, d'autre part, demander qu'une hémoculture permette de déterminer s'il existe, ou non, une septicémie ou une bacillémie.

Le nombre des globules rouges, l'index hémoglobinique permettent de calculer la valeur globulaire. Dans l'ictère grave existe une anémie caractérisée par la diminution forte des globules rouges, elle est le plus souvent du type hypochrome. Le nombre des leucocytes est généralement augmenté, pourtant sans atteindre des chiffres très élevés. Dans l'ictère type Pfannenstiel il dépasse de beaucoup la normale. V. Gierke a exprimé cette anomalie en disant qu'il s'agit là d'une érythroleucoblastose; voulant indiquer par là que la série blanche participe dans une certaine mesure au processus.

Ce qui est surtout important c'est d'établir la proportion anormale des érythroblastes, c'est-à-dire des globules rouges nucléés, considérés dans leur ensemble. Il faut, à ce propos, rappeler que, pendant quelques jours après la naissance, il existe une érythroblastose physiologique, normale mais modérée. Elle est connue depuis longtemps. On l'évalue de deux manières. Certains auteurs dénombrent les érythroblastes par rapport à cent cellules sanguines nucléées,

c'est-à-dire additionnent les leucocytes et les hématies, quelle que soit leur variété. Dans ces conditions, le dénombrement exact est possible en employant les réactifs colorants utilisés pour les recherches hématologiques. Le nombre d'érythroblastes est physiologiquement de 5 %. Lorsqu'on veut caractériser la proportion d'érythroblastes par rapport aux globules rouges, le calcul est plus difficile. Par coloration, on n'arrive que difficilement à préciser exactement le nombre des érythroblastes. Néanmoins certains auteurs ont pu établir que, pour 1.000 globules rouges, on constate physiologiquement dans un millimètre cube de sang du nouveau-né 0,33 hémato-blastes.

Lorsqu'il s'agit d'ictère grave familial, la proportion est beaucoup plus élevée. Pour un millimètre cube, elle atteint 10.000, 50.000 et même assez fréquemment elle dépasse 100.000. Il en est de même de la proportion d'érythroblastes sur les lames colorées par rapport au nombre total des cellules nucléées.

Il est également indispensable, lorsqu'on suppose que l'ictère peut être causé par une infection microbienne, de faire pratiquer une hémoculture, le sang étant prélevé dans une veine périphérique ou dans le sinus longitudinal supérieur. Puisque la symptomatologie de l'ictère nucléaire peut apparaître dans deux circonstances distinctes, à savoir dans la maladie de Pfannenstiel et dans l'ictère infectieux du nouveau-né, il est indispensable de recourir à ce procédé d'investigation. Il y a une trentaine d'années,

au moment où l'on commençait à s'occuper nosographiquement de l'ictère grave familial, les auteurs avaient une tendance à incriminer l'infection. Mais des études furent entreprises par quelques auteurs, en particulier par Ylppö dont le nom doit être cité à maintes reprises lorsqu'il s'agit de la maladie de Pfannenstiel. Il fut alors démontré que cette dernière n'est pas causée par une infection. C'est l'hémoculture qui a permis et qui permettra, à l'avenir, d'établir une distinction radicale entre la variété familiale et l'ictère infectieux.

Nous insistons également sur cette particularité que l'érythroblastose n'est pas l'apanage exclusif de la maladie de Pfannenstiel. On peut l'observer dans le syndrome de V. Jaksch-Luzet, caractérisé on le sait par une pseudo-leucémie, c'est-à-dire une leucocytose modérée (au-dessous de 20.000 leucocytes par millimètre cube), une anémie assez intense et par une splénomégalie souvent considérable. Ce syndrome survient principalement dans le cours de la première et de la deuxième années. Mais il peut être constaté dès la naissance : il est alors causé authentiquement par la syphilis congénitale. Mais au cours de la maladie de V. Jaksch-Luzet, l'ictère nucléaire n'est pas observé. Il ne faut donc en signaler l'existence que pour mémoire.

Toutefois, la constatation d'une érythroblastémie n'est pas la règle absolue. On sait bien, à l'heure actuelle, que certains ictères graves du nouveau-né, à type familial, peuvent évoluer sans que des examens même répétés du sang montrent une proportion exa-

gérée, insolite, de globules rouges nucléés. Ce n'est pas le lieu de discuter cette question. Cependant, elle a été bien étudiée dans ces dernières années et tranchée catégoriquement dans ce sens que l'érythroblastémie peut manquer.

II. — Le diagnostic différentiel

Malgré sa symptomatologie caractérisée, l'ictère nucléaire peut être confondu avec d'autres manifestations.

Dans certains cas, en effet, comme le signalent Bushnell, Mme de Lange, l'autopsie pratiquée dès les premiers jours après la naissance, ne confirme pas le diagnostic de Kernicterus porté pendant la vie. Les manifestations nerveuses : hypertonie des membres, convulsions, torpeur plus ou moins accentuée, peuvent être causées par une hémorragie intracranienne. Ces manifestations nerveuses peuvent être accompagnées d'une jaunisse banale. Ces lésions ressortissent soit à un traumatisme obstétrical survenu tôt dans les derniers temps de la vie intra-utérine, soit lors de l'expulsion du fœtus. Elles produisent les symptômes nerveux ci-dessus mentionnés. La fontanelle médiane est tendue, le liquide céphalo-rachidien présente une coloration rouge ou jaune (xanthochromique). Les circonstances dans lesquelles l'accouchement s'est produit sont de la plus haute importance et permettent souvent de s'orienter vers l'idée d'une hémorragie intra-cranienne. De plus, les

signes somatiques (hypertrophie du foie et de la rate), les résultats de l'examen hématologique contribuent à éclairer le diagnostic.

La possibilité de malformations encéphaliques congénitales doit être aussi envisagée. Mme de Lange (1933), Nordgren (1934) en rapportent plusieurs cas certains avec ictère et troubles nerveux qui font penser au Kernicterus.

L'existence d'une méningite chronique avec hydrocéphalie peut aussi donner des symptômes rappelant ceux de l'ictère nucléaire. Les constatations anatomiques, à défaut de l'évolution chronique, tranchent le diagnostic.

Il faut enfin admettre la possibilité de troubles nerveux purement toxiques, simulant le Kernicterus, comme l'ont montré quelques observations où macroscopiquement manquait l'ictère nucléaire.

III. — Le diagnostic causal

Lorsqu'on peut, sans hésitation, affirmer cliniquement l'existence d'un syndrome d'ictère nucléaire, la tâche n'est point terminée. On doit encore déterminer s'il s'agit d'un ictère familial (maladie de Pfanzenstiel) ou d'un ictère infectieux.

Pour élucider le problème, l'hémoculture, comme nous l'avons indiqué déjà, a une importance capitale. Il faut cependant ajouter que, à l'heure actuelle, de plus en plus rares sont les cas où le clinicien est mis en présence d'un ictère infectieux

comme il y a 50 ans environ, il était courant de le constater. Jusqu'en 1880 environ les accoucheurs du XIX^e siècle connaissaient bien les différents syndromes caractérisés par un ictère grave infectieux, avec coloration intense, et même bronzée, de la peau, par une augmentation marquée du volume du foie et de la rate, par des hémorragies diverses et des symptômes nerveux. Ces syndromes ont reçu des noms divers : tubulhémie (Parrot), ictère bronzé hématurique (Winckel-Buhl, Laroyenne-Charrin), etc. Ces manifestations ressortissaient à une infection générale due à des microbes divers, en particulier le streptocoque. C'était l'époque où régnait trop largement la fièvre puerpérale. L'ictère infectieux, grave, du nouveau-né, en dépendait étroitement. Or, actuellement, grâce aux progrès de l'antisepsie et de l'asepsie, à la discipline rigoureuse adoptée dans les maternités et les cliniques obstétricales, ces déterminations ont été réduites presque à zéro : en sorte que le diagnostic de la cause d'un ictère grave compliqué quelques jours après la naissance de manifestations nerveuses, est rarement imputable à l'infection microbienne.

Donc, le diagnostic de la maladie étant posé grâce aux anamnestiques, à l'examen clinique et aux recherches de laboratoire, c'est en général à la maladie de Pfannenstiel qu'il faut attribuer les manifestations nerveuses observées.

CHAPITRE VI

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE L'ICTERE NUCLEAIRE

En ce qui concerne l'anatomie pathologique de l'ictère nucléaire, on possède actuellement un certain nombre de documents dus à quelques neurologues et pédiatres. Mais il faut reconnaître que les données sont encore fragmentaires et incomplètes. Des points demeurent obscurs, notamment l'histogénèse des lésions. L'examen anatomique du système nerveux, long, aride, demandant des recherches minutieuses, n'a été pratiqué que dans un nombre restreint de cas. En relisant les observations premières, celles qui ont été publiées au commencement du xx^e siècle, on est frappé par l'absence trop fréquente d'examens anatomiques : ou, s'ils ont été pratiqués, ils sont incomplets. Souvent l'étude macroscopique ou histologique du cerveau n'est même pas esquissée.

L'exploration du système nerveux doit être faite intégralement. Puisque la manifestation dominante est l'ictère, il n'est pas surprenant que le névraxe présente une coloration jaune coing, safran, pêche alberge. Mais lorsqu'on pratique des coupes intéressantes différentes portions du névraxe, on est frappé

par la coloration beaucoup plus accusée que présentent certaines parties de celui-ci.

Dans le cerveau, certaines régions sont le siège de cette coloration jaune plus accentuée que le reste. La paroi des ventricules, surtout le troisième et le quatrième, apparaît plus épaisse, comme si l'épendyme était d'une minceur moindre qu'à l'état normal. Dans quelques protocoles d'autopsie, on signale que les ventricules latéraux sont un peu dilatés et l'on conclut à une hydrocéphalie légère. Présentent encore une teinte fortement jaune : les cornes d'Ammon, le corps de Luys, le pied de l'hippocampe et surtout les noyaux d'origine des nerfs craniens, quels qu'ils soient. Une énumération est inutile : elle comprendrait l'ensemble des nerfs qui prennent origine dans l'encéphale, aussi bien le bulbe que le pédoncule ou la protubérance. C'est précisément pour cette atteinte spéciale des noyaux que Schmorl lui a donné le nom d'ictère nucléaire. Dans le cerveau, l'écorce ne présente pas cette couleur jaune accentuée. Quant aux noyaux gris centraux, l'anomalie de couleur est inégalement répartie. La tête du corps strié est peu jaune. Par contre, le putamen, le noyau caudé, le noyau lenticulaire sont fortement teintés.

Le cervelet est inégalement coloré : comme dans le cerveau l'écorce demeure le plus souvent normale. Mais le noyau dentelé tranche par sa teinte jaune prononcée. Dans le bulbe, le jaune prédomine sur les noyaux des nerfs sensitifs. La moelle participe à l'anomalie. Les cordons sont peu modifiés. Par con-

tre, les cornes, surtout les cornes antérieures, présentent une couleur jaune marquée.

Dans tout le névraxe, où qu'on les étudie, les méninges sont peu modifiées. Elles ne montrent aucune hyperhémie, aucun exsudat. Cependant, Thorling pense que l'état « irritatif » des méninges peut produire des manifestations nerveuses. Il va même jusqu'à admettre l'existence d'une méningite séreuse. Dans la boîte crânienne, autour du cerveau, c'est à peine si l'on remarque parfois une congestion un peu insolite du système veineux, notamment des sinus dure-mériens. On ne note aucune hémorragie intra-cranienne sus ou sous-tentorielle, corticale ou ventriculaire. C'est le point qu'il convient de préciser et de noter soigneusement dans les autopsies pour éliminer le facteur hémorragie cérébrale ou cérébro-méningée dans la genèse des accidents nerveux survenant après la naissance.

La chaîne du sympathique a été explorée. On trouve mentionné, dans certains écrits, que le ganglion cervical supérieur a une coloration jaune; mais on n'y trouve pas des altérations. Quelques auteurs signalent que l'hypophyse présente, dans sa portion nerveuse, une coloration ictérique aussi accusée que dans certaines régions de l'encéphale.

De quelques examens microscopiques, on peut tirer des enseignements. Les cellules ganglionnaires, c'est-à-dire les cellules nerveuses qui entrent dans la composition des noyaux d'origine des nerfs crâniens, ne sont pas toutes lésées. Il y a, de ce point de vue, des différences assez marquées pour qu'elles aient frap-

pé plusieurs auteurs. Quelques-unes sont indemnes quant à leur structure et elles ne se distinguent d'une cellule normale que par une imprégnation biliaire forte. D'autres sont ratatinées, repliées sur elles-mêmes; leurs prolongements sont beaucoup moindres et beaucoup moins ramifiés que d'ordinaire. D'autres encore présentent les signes manifestes d'une nécrose, le protoplasma revêtant un aspect granuleux et le noyau apparaissant pycnotique, ou se dissolvant. Par les méthodes appropriées, on peut en outre constater que les granulations de Nissl ne se montrent plus. De plus, la myéline appartenant aux faisceaux nerveux de toute longueur et de tous volumes qui traversent les régions nucléaires, est souvent réduite en petites boules, en fragments d'un volume variable, imprégnés de bile ou ayant fixé des cristaux de bilirubine. En ce qui concerne la myéline, il faut tenir compte de cette particularité que chez le nouveau-né, elle est encore irrégulièrement et incomplètement formée. Nulle part, on ne trouve des amas leucocytaires, des infiltrations lymphoïdes qui témoigneraient en faveur d'une encéphalite inflammatoire.

Tels sont les éléments d'une description que fournit l'étude des examens microscopiques faits dans des circonstances diverses et par différents auteurs. Quant à l'histologie fine du système nerveux, il est impossible de citer d'autres détails. On regrette en effet de ne pouvoir comparer, entre elles, par exemple, les lésions de certaines portions de l'encéphale, celles du cervelet, celles encore des cornes antérieu-

res ou postérieures de la moelle. La description des lésions plus ou moins accusées des cellules ne donne pas la clé de ces localisations presque électives sur des régions déterminées de l'encéphale, tandis que dans d'autres groupements cellulaires on ne trouve aucune altération.

Dire que ces altérations frappent des éléments déterminés du système nerveux à l'exclusion d'autres en vertu d'une prédisposition ne résout en aucune façon le problème; l'explication demeure uniquement verbale. Le seul point à retenir est que, même dans les régions nucléaires, l'atteinte cellulaire n'est pas globale.

Une question importante à considérer est celle de la nature du pigment et de la façon, dont hypothétiquement, il exerce sur les cellules une action nocive. Il semble que la matière colorante trouvée dans l'ictère nucléaire est différente de celle que l'on constate dans l'ictère ordinaire même chronique, prolongé. En effet, d'ordinaire, si on conserve les organes ictériques dans une solution de formol, dans le sublimé, la couleur jaune se change en vert par réduction de la bilirubine en billiverdine. Or lorsqu'il s'agit d'ictère nucléaire, les organes, conservés dans une solution de formol ou de sublimé, prennent une couleur jaune brun, comme la matière colorante de voisinage des épanchements sanguins. La composition chimique de la matière colorante dans l'ictère nucléaire est donc modifiée.

Le pigment peut être constaté dans le corps protoplasmique des cellules nerveuses ou sur leur pro-

longement. On le trouve aussi dans le milieu interstitiel. Vraisemblablement, il est incorporé, « ancré » dans les substances lipoïdes du protoplasma et dans la myéline des faisceaux nerveux. Beneke admettait que la forte coloration jaune est due à l'imprégnation biliaire non seulement des cellules elles-mêmes, mais aussi de l'ensemble des éléments anatomiques qui constituent les régions nucléaires (cellules et leurs prolongements, fibres nerveuses, névroglie). L'imprégnation biliaire est réalisée soit par les pigments dissous, soit par des aiguilles de bilirubine principalement, comme Orth déjà l'avait remarqué, dans les vaisseaux sanguins, enfin par des cristaux rhomboïdes d'hématoïdine.

Reste à savoir si les altérations cellulaires constatées sont causées directement par les éléments constitutants de la bile, notamment par les pigments, si, par conséquent, ces substances peuvent exercer une action nocive, nécrosante, sur ces éléments anatomiques délicats, ou si l'imprégnation biliaire ne se produit pas sur des cellules déjà lésées. Les arguments émis en faveur de cette dernière hypothèse sont les suivants : le plus souvent un ictère d'une durée longue n'engendre pas — sauf chez le nouveau-né — des altérations nerveuses et, particulièrement, ces lésions du type nucléaire. D'autre part, les cellules faisant partie des noyaux d'origine des nerfs craniens ne sont pas également frappées. Comme l'ont établi plusieurs auteurs, en particulier Hart, certaines d'entre elles fortement colorées par l'ictère, demeurent saines, nullement atteintes dans

leur noyau ou dans leur protoplasma. A côté d'elles, d'autres sont profondément atteintes, nécrosées, anatomiquement et fonctionnellement perdues. Il n'est pas surprenant que, sur ces débris cellulaires, les pigments se déposent avec force.

Mais en admettant que la lésion cellulaire pré-existe à l'imprégnation, on ne résout pas, pour cela, la question de savoir pourquoi survient cette lésion. Il est vraisemblable que la lésion se constitue pendant la vie intra-utérine. On ne peut pas ne pas être frappé par la rapidité avec laquelle, dans certains cas, chez les nouveau-nés atteints d'ictère grave familial, s'installent les manifestations nerveuses conduisant en quelques heures, en un ou deux jours, à la mort. Or, dans ces cas, l'autopsie montre des lésions cellulaires accusées : il serait étonnant qu'elles ne fussent constituées qu'après la naissance, dans cette courte période qui va du moment où apparaît l'ictère jusqu'à celui où se produit la terminaison fatale. Les plus grandes probabilités sont donc en faveur d'une lésion primitive des cellules et d'une imprégnation secondaire par les constituants de la bile.

Il est permis de se demander si certaines portions du système nerveux ne participent pas à la « dys-génèse » qui, suivant toutes probabilités, constitue le substratum même de l'ictère grave familial. Dans cette hypothèse, altérations sanguines, hépatiques, spléniques et nerveuses se développeraient parallèlement et causeraient chacune un contingent de manifestations; mais les altérations nerveuses engen-

drent une symptomatologie beaucoup plus riche et en même temps beaucoup plus menaçante pour la vie du sujet.

*
* *

La description anatomique des lésions ne doit pas s'arrêter là. On constate aussi — il est à peine besoin de l'indiquer — les altérations viscérales diverses caractérisant l'ictère familial. Le foie et la rate sont hypertrophiés, souvent le volume et le poids du cœur sont augmentés. Le myocarde est incomplètement formé. Le microscope fait constater dans le foie et dans la rate la présence d'îlots hématopoïétiques en plus ou moins grand nombre mais qui, au moment de la naissance, ne devraient pas exister dans ces deux organes. Il faut ajouter les résultats de l'examen du sang périphérique : il est nécessaire de le pratiquer minutieusement, de le répéter plusieurs fois de suite, pour mettre en évidence l'érythroblastémie : il en sera question plus loin.

Une attention particulière doit être accordée à l'examen de la région ombilicale. Il est en effet nécessaire d'établir si la cicatrisation évolue normalement, s'il survient une inflammation ou une suppuration, s'il existe une artérite ou une phlébite ombilicales. Naguère encore, on attachait une importance réelle à ces constatations : car l'idée d'une origine infectieuse de l'ictère grave familial et particulièrement de l'ictère nucléaire, était tout d'abord très répandue. Actuellement, nous l'avons dit, cette idée

n'est pas admise. Si, ce qui est possible, une complication est notée dans cette région, on doit la considérer seulement comme un épiphénomène. D'ailleurs, présentement, elle est très peu notée : l'antisepsie est rigoureusement observée lors des accouchements survenant dans des conditions normales. Elle l'est davantage encore lorsque, dans un couple, sont déjà survenus un ou plusieurs cas d'ictère grave. Or, il arrive trop souvent que, malgré ces précautions prises, on déplore cependant l'apparition du syndrome.

Dans un certain nombre d'autopsies d'ictère nucléaire, on note que la muqueuse du tube digestif est modifiée. Les protocoles signalent que les altérations portent avec prédominance sur l'estomac et l'intestin. La muqueuse est congestionnée, hyperémiée; elle est le siège de petites hémorragies minimes, mais évidentes. Assez fréquemment, les modifications sont plus importantes. On constate la présence d'érosions, d'exulcérations, lesquelles affectent avec prédilection l'estomac et le duodénum. Ce sont des pertes de substance, punctiformes, Beneke leur a donné le nom de « *stimata ventriculi* ». Plusieurs comptes rendus d'autopsies les mentionnent. Mais il est difficile d'être renseigné exactement sur leur fréquence : car souvent la lecture des protocoles montre que les investigations n'ont pas porté sur le tube digestif. Peut-être ont-elles une origine nerveuse, comme si les perturbations anatomiques survenues dans la région thalamique ou striée avaient une répercussion plus ou moins profonde sur la circulation ou la trophicité des voies digestives. Elles ne jouent

qu'un rôle effacé dans la symptomatologie. Ce sont plutôt des découvertes d'autopsie. Ylppö pense que la cause de ces érosions doit être cherchée dans l'élimination des sels biliaires par le tube digestif.

Les reins des sujets atteints d'ictère nucléaire présentent souvent des modifications constatées dans l'ictère familial. Le microscope peut y déceler la présence d'îlots hématopoiétiques plus ou moins importants, plus ou moins étendus. Ils traduisent une perturbation profonde de la sanguiformation. On y trouve aussi des infarctus uratiques siégeant dans les papilles et dans les bassinets. Mais c'est là une constatation banale dans cette période post-natale.

Une exploration soigneuse doit être pratiquée sur la vésicule biliaire et sur les voies biliaires extra-hépatiques. Il faut s'assurer qu'il n'existe ni atrésie ni rétrécissement des canaux hépatiques ou cholédoque ou encore une malformation de ces conduits.

*
* *

Il est une altération anatomique qui mérite une mention spéciale : l'état de la musculature des membres. Elle a été étudiée spécialement par Beneke en 1912, puis en 1913. En examinant les muscles péri-craniens de la face, du cou, des membres, le diaphragme, la paroi abdominale, cet auteur a constaté une pâleur accentuée de plusieurs faisceaux musculaires ou du muscle tout entier. On y constate une pâleur cireuse. Microscopiquement, le tissu musculaire apparaît divisé en fragments assez homogènes,

hyalins. Dans le tissu conjonctif inter-fasciculaire, au pourtour des fibres musculaires, on constate en certains points, la présence d'amas leucocytaires, et de cristaux de bilirubine. Suivant Beneke, il s'agit d'une dégénérescence cireuse accompagnée d'inflammation interstitielle, donc d'une myosite. Comme, d'autre part, parfois, Beneke a constaté dans ces îlots de globules blancs, la présence du colibacille, il incline à penser que ces altérations sont dues à un poison de nature indéterminée qui engendre ces altérations et les lésions des cellules ganglionnaires. Il les a étudiées également dans certains états convulsifs frappant le nouveau-né, notamment dans le tétanos. Il est impossible d'être fixé exactement sur le sort ultérieur de ces altérations musculaires. D'autre part, il est remarquable qu'on ne retrouve plus actuellement dans les protocoles d'autopsies d'ictère nucléaire mention de ces lésions frappant la musculature striée.

*
* *

Les examens anatomiques de cerveaux d'enfants plus âgés ayant survécu plusieurs mois mais conservant les reliquats nerveux dont nous avons énuméré précédemment la symptomatologie, ont permis de constater une ressemblance exacte des lésions avec celles de l'ictère nucléaire ayant entraîné la mort dans les premiers jours.

Macroscopiquement, au niveau des noyaux gris centraux, la coloration ictérique est quelquefois en-

core visible au bout de quelques mois bien que toujours très atténuée. On constate surtout une forte diminution ou une absence de la striation du « globus pallidus ». Microscopiquement, on retrouve les altérations des cellules ganglionnaires avec tous les stades de dégénérescence jusqu'à la fonte complète. C'est principalement sur le « globus pallidus » que l'on constate une démyélinisation importante. Les faisceaux sont dégénérés. Souvent on note une prolifération de la névroglie importante dans le noyau caudé et dans le putamen. Certains auteurs signalent en outre une hypoplasie du corps calleux.

Dans les viscères une importance particulière doit être attribuée à l'examen du foie. Le plus souvent, on ne trouve aucune altération importante. Cependant les auteurs de langue anglaise signalent une hypertrophie légère de l'organe et à l'examen microscopique, une dégénérescence graisseuse. Mais jamais on ne mentionne la fibrose.

CHAPITRE VII

PATHOGENIE

Malgré les recherches entreprises par beaucoup d'auteurs la pathogénie de l'ictère nucléaire est encore très obscure.

Les constatations anatomiques montrent une infiltration biliaire de certaines régions du névraxe particulièrement accentuée dans les noyaux gris centraux. Faut-il attribuer les lésions nerveuses aux constituants biliaires ou bien ceux-ci n'ont-ils imprégné les cellules que secondairement à leur altération ?

Telles sont en résumé les deux conceptions principales qui divisent les auteurs.

*
* *

Déjà Orth pensait que les cellules ganglionnaires sont d'abord lésées, qu'elles sont le siège de « nécroses », puis qu'elles sont imprégnées du colorant biliaire. Les recherches de Schmorl montrèrent que dans l'ictère nucléaire le colorant biliaire présente des caractères particuliers que nous avons rapportés ci-dessus.

Cette étude est poussée plus avant par Beneke qui envisage plusieurs hypothèses : apparition « post-mortem » de l'ictère nucléaire due à l'imbibition par la matière colorante venue du liquide céphalo-rachidien et notamment dans les parties déclives, grâce à une affinité spéciale du protoplasma de certaines cellules pour le colorant, en particulier des substances lipoïdes ou au contraire altérations nerveuses pendant la vie par le colorant biliaire des zones d'absorption intense. Mais Beneke discute aussi la possibilité de l'action d'autres substances que les pigments biliaires, les cellules retenant le colorant en même temps, mais plus intensément après leur nécrose. Enfin il pense qu'on pourrait aussi considérer la lésion primitive comme due à une ischémie — il ne se prononce pas davantage — ou à un traumatisme obstétrical auxquels s'associerait une coloration par la bile. En résumé, la coloration représente une absorption active par le protoplasma vivant ou bien elle n'est qu'une imbibition consécutive à une lésion ou à la nécrose de la cellule, comme le pensait Orth. C'est à cette théorie que Beneke se rallie aussi.

Hart, Burghard et Schleussing pensent au contraire que l'imbibition des cellules ganglionnaires par les pigments biliaires est active et que « de l'imbibition résulte une altération ».

Il semble que la théorie d'une altération préalable de la cellule doive plutôt être retenue. Dans la majorité des cas, comme le remarquent beaucoup

d'auteurs, l'ictère nucléaire est une maladie intra-utérine.

Mais cette théorie laisse de nombreux points à éclaircir, en particulier dans le cas d'ictère nucléaire d'origine infectieuse.

Le problème pathogénique est donc encore très insuffisamment expliqué. Des recherches ultérieures sont encore nécessaires.

CHAPITRE VIII

PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT

Les mesures thérapeutiques les plus efficaces contre l'ictère nucléaire résident dans la prophylaxie de l'érythroblastose. Si, dans un couple, est apparue, en général chez le deuxième ou le troisième enfant, une maladie du type des érythroblastoses périnatales, une thérapeutique préventive doit être instituée au cours des grossesses ultérieures. Divers traitements internes ont été préconisés. De prime abord, il faut rejeter le traitement antisypilitique. Les médications martiale et hépatique trouvent au contraire une indication particulière et donnent parfois des résultats satisfaisants. L'ingestion de foie frais est remplacée actuellement par les extraits hépatiques administrés par la bouche ou en injections intramusculaires. Cette médication, pour donner son plein effet, doit être instituée très précocement, à partir du troisième mois de la grossesse.

Lorsque l'enfant est né, la médication symptomatique consiste dans des inhalations d'oxygène, mieux de carbogène, dans l'injection d'adrénaline et d'insuline à doses prudentes. On peut employer aussi les préparations hépatiques par voie buccale et par voie sous-cutanée.

Le traitement le plus important et le plus efficace consiste dans l'hémothérapie qui doit être instituée très tôt, dès le premier ou le deuxième jour.

La voie intra-veineuse présente quelques difficultés, que la voie d'introduction soit le sinus longitudinal supérieur ou une veine dénudée du pli du coude, elle exige en outre d'avoir recours à un donneur universel.

La voie intra-musculaire est au contraire d'une technique facile et le sang de la mère ou du père peut être employé sans risque. La quantité à injecter chaque fois est peu considérable et correspond à $1/100^e$ ou $1/50^e$ du poids de l'enfant. Les injections seront faites tous les jours en contrôlant les résultats par des examens de sang.

Enfin, contre les manifestations nerveuses tardives des travaux récents (Mme de Lange) ont mis en évidence le traitement par l'atropine à hautes doses (3 fois par jour : un milligramme de sulfate d'atropine en solution alcoolique) qui détermine une amélioration marquée de l'hypertonie et de l'agitation, analogue au traitement « bulgare » de l'encéphalite du type léthargique.

CHAPITRE IX

RAPPORT DE L'ICTERE NUCLEAIRE AVEC LA MALADIE DE WILSON ET LA PSEUDO-SCLEROSE DE WESTPHALL

Les manifestations nerveuses que l'on rencontre chez les enfants qui ont survécu pendant plusieurs mois ou plusieurs années après avoir présenté dans la période post-natale, des signes d'ictère nucléaire, ont amené plusieurs auteurs, en particulier Guthrie, Hoffmann et Haussmann, Mme de Lange, à penser qu'une relation peut exister entre la maladie de Wilson et le Kernicterus.

Wilson lui-même, dans la première description de dégénérescence lenticulaire progressive, pense à une relation possible entre les lésions qu'il décrit et le Kernicterus de Schmorl.

Comme nous l'avons déjà signalé, cliniquement, les reliquats de l'ictère nucléaire se manifestent par un syndrome extrapyramidal typique sans participation du système pyramidal. On peut en effet noter une hypertonie plus ou moins accusée avec rigidité des membres, la choréo-athétose, le tremblement, l'opisthotonos, des crampes, des spasmes.

Ces symptômes se retrouvent dans les syndromes

striés de l'enfant et de l'adulte comme la maladie de Wilson et la pseudo-sclérose de Westphall-Strumpell qui se caractérisent essentiellement par du tremblement et de l'hypertonie.

Anatomiquement, les lésions des noyaux centraux sont encore un point de rapprochement; elles présentent de grandes ressemblances sans qu'on puisse parler d'identité parfaite.

Mais deux ordres de signes doivent attirer l'attention : dans la maladie de Wilson et dans la pseudo-sclérose, on constate une cirrhose hépatique demeurant silencieuse pendant la vie, mais anatomiquement manifeste et l'anneau vert péri-cornéen de Kayser-Fleischer. Nous n'insisterons pas à propos de celui-ci. La cirrhose hépatique est une manifestation obligatoire de la maladie de Wilson.

La question se pose de savoir si l'on peut la mettre en évidence chez les enfants qui, dans les premiers jours de leur vie, ont présenté un ictère nucléaire ?

D'après les relations d'autopsies qui ont été données jusqu'ici, il ne semble pas qu'on ait trouvé dans le foie des lésions suffisamment intenses pour faire penser à un processus de cirrhose. Pour beaucoup de cas même, les lésions hépatiques sont minimales.

Hawksley et Lightwood signalent dans deux cas de Kernicterus qu'ils rapportent, avec décès dans les premiers jours, des lésions dégénératives des cellules hépatiques mais pas de fibrose.

Biémond et V. Creveld parlent d'un léger degré de « fibrose hépatique ». La conclusion de Zimmerman et Yannet, qu'adopte Mme de Lange, est « qu'il

semble exister plus de différence que de ressemblance entre les deux maladies et que celles-ci n'ont pas de relations causales ».

Hawskley et Lightwood adoptent une opinion différente. Ils résument ainsi leur opinion : « Si notre conclusion que la cirrhose hépatique peut occasionnellement résulter de l'ictère grave est correcte, il est possible d'établir un lien entre les deux, bien que le long délai avant l'apparition clinique des symptômes de dégénérescence hépato-lenticulaire soit un autre problème. »

Werhaert pense aussi à une relation mais ne peut adopter une position sûre quant au rapport des deux maladies.

Pour établir solidement un lien entre l'ictère nucléaire du nouveau-né et la maladie de Wilson, il faudrait que, dans l'histoire des sujets — enfants ou adultes, atteints de cette dernière maladie, on fit mention de manifestations nerveuses traduisant l'ictère nucléaire et survenues dès les premiers jours de la vie, que, par conséquent, le premier acte de la scène fût placé à cette période. Il faudrait aussi, chez les enfants atteints de reliquats tardifs, d'ictère nucléaire, constater l'existence d'altérations hépatiques, ou d'une cirrhose anatomiquement constituée. Or si, théoriquement, on peut concevoir cette succession et ces relations anatomiques, dans la pratique rien ne vient étayer cette hypothèse.

CONCLUSIONS

L'ictère nucléaire représente un syndrome anatomo-clinique spécialement observé chez le nouveau-né. La dénomination a été créée en 1903 par Schmorl pour caractériser la coloration ictérique particulièrement accentuée des noyaux d'origine des nerfs crâniens.

Il est l'apanage exclusif de la période post-natale; il est surtout observé dans l'ictère grave familial du nouveau-né (maladie de Pfannenstiel : variété d'érythroblastose). A des époques de la vie autres que la période post-natale, même dans les ictères chroniques, on ne le rencontre pas.

Cliniquement il est caractérisé par des troubles respiratoires (dyspnée), des troubles de déglutition, de l'inappétence, une apathie générale, de la somnolence et du coma : toutes manifestations survenant au cours de l'ictère grave familial et pouvant amener la mort en quelques jours.

Anatomiquement, il est surtout caractérisé par une coloration jaune intense des noyaux précités et par des lésions cellulaires du type plutôt destructif, inégalement réparties dans les groupes nucléaires.

Lorsque la phase aiguë est passée, une guérison complète est possible. Mais il arrive que, dans un délai de quelques mois, le sujet soit frappé par une arriération psychomotrice qui s'apparente aux encéphalopathies chroniques.

Vu :

LE DOYEN :
JEAN LEPINE.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
J. VORON.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 6 Septembre 1939

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

- BENEKE (R.) — Ueber den Kernicterus der Neugeborenen, *München Med. Wochenschr.* 54, 2023, 1907.
— *Munch. Med. Wochenschr.*, 59, 387, 1912.
— *Verhandl. der Deutsch Path. Gesellsch.*, XVI, 403, 1913.
- BERNHEIM-KARRER (I.) — Ueber Icterus gravis beim Neugeborenen in *Zeitschr. f. Kinderheilk.*, 1936, Bd LVIII, H. 2, p. 105-125.
- BIEMOND (A.) and S. Van CREVELD — Nuclear jaundice in neonotol (umbilical) sepris with jaundice. *Arch. disease in childhood*, Vol. 12, n° 69, Juin 1937, p. 173-184.
- BLUM-ZILBERMANN (I.) — Contribution à l'étude de l'ictère des noyaux cérébraux des nouveau-nés (à propos de quatre observations personnelles) Thèse Faculté de Médecine de Genève 1935.
- BURGHARD (E.) und SCHLEUSSING (H.). — Folgezustände des Icterus. *Neonatorum Klinische Wochenschr.*, n° 39, 30 septembre 1933, S. 1526-1529.
- BUSHNELL (L. F.) and ALDRICH (C. A.) — Erythroblastosis foetalis : report of a case in which the patient was treated and in which there were clinical signs of kernicterus without post-mortem confirmation. *In Americ. Journ. of diseases of children*, April 1937, p. 1053-1057.

- ESCH (P.) — Ueber Kernicterus der Neugeborenen, *Zentralbl. f. Gynäk.*, 32, 969, 1908.
- FIELD (C. E.) — Cerebral sequelae, after neonatal jaundice, ascribed to kernicterus. *Proceeding of the Royal Society of Medicine*, vol. XXXI, n° 9, Juillet 1938, p. 1121-1122.
- FUCHS — *Schweiz. Med. Wochens.*, n° 44, 4 novembre 1933, p. 1129.
- FUENTES (Varela) — El síndrome ictericia, en el lactante, *Archivos de Pediatría del Uruguay*, tomo X, n° 5, Mai 1939, 261-276.
- GIERKE (von). — Ueber Kernicterus und Erythroblastose. *Zentralbl. f. Allg. Path. u. Path. anat.*, 31, 579, 1920-21.
- GIERKE (von) — Kernikterus und Erythroblastose. *Verhandlungen der deutschen path. Gesellsch.*, 18° Taz 322, 1921.
- Uber fötale Erythro-Leukoblastose in *Virchow's Archiv.*, Bd 275, 1930, p. 330-347.
- Uber Icterus gravis neonatorum und Hydrops congenitus. in *Zentralbl. f. Gynäk.* Nr. 39, 1933, p. 2310-2312.
- GREENWALD (H. M.) and MESSER (W.) — Report of a case which recovered with sequelae pointing to an involvement of the central nervous system. *The American Journal of the medical Sciences*, 1927, Vol. CL XXIV, p. 793-799 (Bibliographie).
- GUTHRIE (L.). — Case of Kernicterus Associated with choreiform movements. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 7, 86, 1913-1914.
- HART (C.) — Ueber den Kernicterus der Neugeborenen. *Berl. Klin. Wchnschr.*, 54-71, 1917.
- HAWKSLEY (I. C.) and Reginald LIGHTWOOD. — Icterus gravis neonatorum *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, vol. XXVI, n° 5, August 1933.

- HAWKSLEY (I. C.) and Reginald LIGHTWOOD. — A contribution to the study of erythroblastosis : icterus gravis neonatorum quaterly *Journal of Medicis. New Series*, vol. III, p. 10, April 1934.
- HILGENBERG (F.) — Beitrage Zur Frage des familiären habituellen Ikterus gravis neonatorum. *Monatschr. f. Geburtsch. u. Gynäk.*, 70-261, 1925.
- HOFFMANN (W.) und HAUSMANN (M.) — Ikterus neonatorum gravis Folgesustände und Pathogenere, *Monatschr f. Kinderheilk.*, 1926, Bd XXXIII, s. 193-224.
- HUWER (G.). — Der kernicterus der Neugeborenen. *Ztschr. f. Geburt. u. Gynäk.*, 94-150, 1928.
- KNÖPFELMACHER (W.). — Der habituelle Ikterus gravis und verwendte Krenkheiten beim Neugeborenen. *Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh.*, 5 p. 205, 1911.
- LANGE (Cornelia de). — Extrapiramidale Bewegungsstörung bei sepsis neonatorum. *Acta paediatrica*, vol. IV, fasc. 1, 1924, S. 60-66 (en langue allemande).
- Une Arntzenius (A. K.) — Icterus familiaris gravior und Hydrops congenitus universalis fœtus, in *Jahrb. f. Kinderheilk.*, vol. 124, 1929, Sonderabdruck, p. 1-34.
- LANGE (Cornelia de). — Klinische und pathologisch. anatomische Beobachtungen über Kinder mit extrapyramidalen Bewegungsstörungen. *Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilkunde*, Berlin, Bd 121, Heft 112, S. 51-94, 1931.
- Weiterer Beitrag zur Kentniss des Icterus familiaris gravior. *Jahrb. f. Kinderheilk.* Bd 142, 1934, S. 255-280.
- Kernicterus (Orth-Schmorl) mit und ohne Erythroblastose. *Jahrb. f. Kind.*, Bd 145, 1935 (S. 273-298).

- Diagnostic rétrospectif d'ictère grave du nouveau-né, in *Revue Franç. de Pédiatrie*, tome XII, n° 6, 1936.
 - und von Dr Anna Van WESTRIENEN. — Atropinbehandlung bei den Folgen von Kernicterus. *Jahrb. f. Kind.*, Bd 150, 1937, p. 257-266.
 - Angeborene systemerkrankung des Zentralnervensystems. *Annales Paediatrici*, marz 1939, p. 309-361.
- NORDGREN. — Lebercirrhose und starke Veränderungen im Zentralnervensystem beim Säugling. *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde Sonderabdruck end.*, 133, Band 5-16 Heft., 1934, p. 298-303.
- ORTH (J.). — Ueber das Vorkommen von Bilirubinkristallen, bei Neugeborenen Kindern. *Virchows Arch. f. Path. Anat.*, 63-177, 1875.
- PALM. — Zur Frage der Entstehung des Kernikterus der Neugeborenen. *Monatschr. f. Geburtshilfe und Gynak.*, 49-264, 1919.
- PAUL (S.). — Zur symptomatologie der Wilsonschen Krankheit im Kindesalter *Arch. f. Kinder.*, 74, 38, 1924.
- PÉHU (M.). — L'ictère grave familial du nouveau-né. *Paris Médical*, avril 1934.
- PÉHU (M.), TRILLAT (P.) et NOEL (R.) et MOISESCO (Mlle). — Les érythroblastoses du fœtus et du nouveau-né à type familial. *Revue Française de Pédiatrie*, t. X, 4, 1934.
- PÉHU (M.), BROCHIER (A.) et WANG. — Prophylaxie et traitement de l'ictère grave familial du nouveau-né, in *Revue Française de Pédiatrie*, 1935 (Bibliographie détaillée).
- PÉHU (M.) et NOEL (R.). — Sur les érythroblastoses de l'enfance. *Archives de Médecine des Enfants*, n° 6, juin 1938.

- PFALTZER. — Der Kernicterus der Neugeborenen eine Infektionskrankheit. *Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gynak.*, 76, 685, 1914-15.
- PFANNENSTIEL (J.). — Ueber den habituellen ikterus gravis neugeborenen. *Munich Med. Wchnschr. Jahr*, 55, 20 oktober 1908, S. 2169-2174, 27 oktober 1908, S. 2233-2237.
- PITFIELD (R.). — Hemophilia neonatorum in a family of four infants. *Archives of Pediatrics*, 1912, p. 761-763.
- SCHMORL. — Zur Kenntniss des icterus neonatorum, insbezondere der dabei auftredenden Gehirnveränderungen. *Verhandl. d. Deutsch. path. Gesellsch.*, 6-109, 1903.
- SMALLWOOD (W.-C.). — Kernicterus in a child aged 4 months. *Proceeding of the Roy. Soc. of Med.*, vol. XXVI, n° 6, p. 1534-1535, oct. 1933.
- SPILLER (W. G.). — Severe Jaundice in the new-born child a cause of spastic cerebral diplegia. *Americ. Journal of Med. Soc.*, 149-275, 1915.
- THORLING (I.). — Ueber icterus gravis familiaris Neonatorum (en langue allemande), in *Upsala Lakara förēnings Förhandlingar*, Heft 1/2, 28 oct. 1922, p. 176. (Bibliographie détaillée.)
- WESTRIENEN (A. von). — Atropine behandeling von een zingeling met extrapyramidale bewegingsstoornissen na icterus. *Meandschrift voor Kinder-geneeskunde Jeargan*, n° 10, juillet 1936, 434-441.
- YLPÖ (A.). — Zur Klinik und Aetiologie des familiären ikterus neonatorum gravis. *Ztschr. f. Kindern.*, 17-337, 1918.
- Ueber das familiäre Vorkommen von ikterus Neonatorum gravis. *Munichen Med. Wschr.*, 65-98, 1918.

ZIMMERMAN (H. M.) and YANNET (H.). — Kernicterus in Americ. *Journ. of disease of Children*, 1933.

— Cerebral sequelae of icterus gravis neonatorum and their relations to kernicterus. *American Journal of diseases of children*, février 1935. (Bibliographie détaillée.)

TABLE DES MATIERES

Définition - Historique	9
Etiologie	17
Les Observations	21
Les Observations personnelles	31
Symptomatologie	41
Diagnostic	53
Anatomie pathologique	61
Pathogénie	73
Prophylaxie - Traitement	77
Rapport avec la Maladie de Wilson	79
Conclusions	83
Bibliographie	85



BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU

°° °° °° IMPRIMEURS-ÉDITEURS °° °° °°

°° 42, QUAI GAILLETON, 42 °°

°° °° °° LYON °° °° °° °°



